

最終報告書

N,N-ジメチル-N-ドデシルグリシンのラットを用いた経口投与による
反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験

(試験番号:B031636)

2005 年 12 月 5 日

株式会社三菱化学安全科学研究所

2. 目次

1. 陳述書	2
2. 目次	3
3. 試験実施概要	5
3.1 表題	6
3.2 試験番号	6
3.3 試験目的	6
3.4 適用ガイドライン	6
3.5 適用 GLP	6
3.6 試験委託者	6
3.7 試験受託者	6
3.8 試験実施施設	6
3.9 試験責任者	7
3.10 分担責任者	7
3.11 試験従事者	7
3.12 試験日程	8
3.13 保存	9
3.14 保存する資料	9
3.15 動物実験の福祉	9
4. 試験責任者署名	10
5. 要約	11
6. 緒言	12
7. 材料および方法	13
7.1 被験物質	13
7.2 試験動物	13
7.3 動物飼育	15
7.4 投与	17
7.5 投与液の調製	18
7.6 投与液の分析方法	19
7.7 回復期間	20
7.8 群構成	20
7.9 反復投与毒性に関する観察・検査項目	21
7.9.1 一般状態	21
7.9.2 行動検査	21
7.9.3 体重	22
7.9.4 摂餌量	22
7.9.5 血液学検査	22

7.9.6 血液生化学検査	23
7.9.7 雄の尿検査	24
7.9.8 病理学検査	25
7.10 生殖発生毒性に関する観察・検査項目	26
7.10.1 生殖機能検査	26
7.10.2 分娩および哺育の観察	26
7.10.3 哺育終了後の検査	26
7.10.4 新生児の観察・検査	27
7.11 統計学的解析	27
7.12 コンピュータシステムの使用	28
8. 結果	29
8.1 反復投与毒性	29
8.1.1 一般状態	29
8.1.2 行動検査	29
8.1.3 体重	29
8.1.4 摂餌量	30
8.1.5 血液学検査	30
8.1.6 血液生化学検査	30
8.1.7 雄の尿検査	30
8.1.8 器官重量	30
8.1.9 剖検所見	31
8.1.10 病理組織所見	31
8.2 生殖発生毒性	34
8.2.1 生殖機能	34
8.2.2 分娩および哺育状態	34
8.2.3 新生児への影響	34
9. 考察および結論	36
10. 参考文献	39
11. 特記事項	40
11.1 試験成績の信頼性に影響を及ぼしたと思われる環境要因	40
11.2 予見し得なかった事態	40
11.3 試験計画書に従わなかったこと	40
12. 添付資料	41
12.1 被験物質に関する資料および投与前の分析	41
12.2 被験物質の安定性(投与終了後)	42
12.3 投与液の安定性分析結果	44
12.4 投与液の濃度分析(初回調製時)	45
12.5 投与液の濃度分析(最終調製時)	46

12.6 試験フロー.....	47
12.7 行動検査の採点基準.....	48

最終ページ 54

図および群別表(ページ1-129)

個体別表(ページ1-301)

写真(ページ1-7)

信頼性保証証明書

3. 試験実施概要

3.1 表題

N,N-ジメチル-N-ドデシルグリシンのラットを用いた経口投与による反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験

3.2 試験番号

B031636

3.3 試験目的

N,N-ジメチル-N-ドデシルグリシンを経口投与した時の反復投与毒性および生殖発生毒性を検討する。

3.4 適用ガイドライン

OECD ガイドライン (OECD Guideline for Testing of Chemicals for Combined Repeat Dose Toxicity Study with the Reproductive/Developmental Toxicity Screening Test, No. 422, 1996)

3.5 適用 GLP

OECD Principles of Good Laboratory Practice (as revised in 1997)

「新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準について」

(厚生労働省医薬食品局長・経済産業省製造産業局長・環境省総合環境政策局長連名基準, 薬食発第 1121003 号, 平成 15・11・17 製局第 3 号, 環保企発第 031121004 号, 平成 15 年 11 月 21 日)

3.6 試験委託者

厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室
東京都千代田区霞ヶ関一丁目 2 番 2 号

3.7 試験受託者

株式会社三菱化学安全科学研究所
東京都港区芝二丁目 1 番 30 号

3.8 試験実施施設

株式会社三菱化学安全科学研究所 鹿島研究所
茨城県神栖市砂山 14 番地 (平成 17 年 7 月 31 日以前は 波崎町砂山 14 番地)

3.13 保存

次項に示す試験関係資料を鹿島研究所の資料保存室に保存する。保存期間は最終報告書作成後 10 年間とし、以後の保存は試験委託者と協議の上、決定する。

3.14 保存する資料

- (1) 試験計画書
- (2) 被験物質の保存用サンプル
- (3) 被験物質に関する資料
- (4) 使用動物に関する資料
- (5) 試験結果に関する資料
- (6) 通信記録等の記録文書
- (7) 標本
- (8) 最終報告書

3.15 動物実験の福祉

本試験の実施に際し、「動物実験に関する指針（株式会社三菱化学安全科学研究所鹿島研究所，1995 年 10 月 12 日施行），承認番号 2004-188」に基づき，鹿島研究所 動物実験倫理委員会の承認を得た。

5. 要約

N,N-ジメチル-N-ドデシルグリシンを 10, 60 および 300 mg/kg/day の用量で SD 系ラット [Crj:CD(SD)IGS] の雌雄に交配前 14 日から交配を経て雄は計 42 日間, 雌は妊娠, 分娩を経て哺育 4 日まで投与し, 反復投与毒性および生殖発生毒性, ならびにそれらの変化の回復性について検討した. 1 群の動物数は雄で各 12 匹 (回復動物含む), 雌で各 12 匹 (回復動物として対照群および 300 mg/kg 群に各 5 匹を追加) とし, 対照群には媒体 (日本薬局方注射用水) のみを投与した.

反復投与毒性

死亡が 300 mg/kg の妊娠 20 日に雌 1 例, 妊娠 23 日の分娩途中に雌 1 例で認められた. また, 300 mg/kg 群では流産が雌雄全例, 病理学検査では, 前胃粘膜の肥厚, 黄色化および隆起巣がみられ, 組織学的には扁平上皮過形成, 角化亢進, 錯角化, び慢性炎症性細胞浸潤, びらんおよび粘膜下織の水腫が雌雄で認められた. その他, 被験物質に起因する病理組織学所見として, 腎臓の尿細管上皮の壊死および腎盂上皮の過形成, 膀胱の粘膜上皮過形成が 60 および 300 mg/kg 群の雌雄で認められた. 血液生化学検査では, 尿素窒素の増加が 300 mg/kg 群の雌雄で認められた. これら投与期間で認められた変化は 2 週間の回復期間により消失するか, 変化がみられても病変程度が明らかに軽減し, 回復傾向を示した.

その他, 体重, 摂餌量, 血液学検査, 尿検査 (雄) および器官重量に変化はみられず, 被験物質に起因する影響は認められなかった. また, 詳細な症状観察, 機能検査および自発運動量測定でも被験物質の影響はなく, 神経症状を示唆する変化は認められなかった.

生殖発生毒性

全出産児死亡が哺育 0 日に 1 例, 妊娠期間の延長および出産児数の減少が 300 mg/kg 群で認められた. その他, 性周期, 交尾率, 受胎率, 分娩率, 黄体数, 着床数, 着床率および出産率には被験物質に起因する変化は認められなかった.

新生児の検査において, 出産児数の減少に伴う出生率の低下が 300 mg/kg 群で認められた. その他, 性比, 新生児の 4 日生存率, 外表, 一般状態, 体重および剖検では被験物質に起因する変化は認められなかった.

以上の結果から, N,N-ジメチル-N-ドデシルグリシンの本試験条件下における反復投与毒性に関する無影響量は雌雄とも 10 mg/kg/day, 生殖発生毒性に関する無影響量は雄親動物で 300 mg/kg/day, 雌親動物ならびに児動物では 60 mg/kg/day と考えられる.

6. 緒言

N,N-ジメチル-N-ドデシルグリシンは両性界面活性剤として、化粧品、シャンプー、医薬品、消毒剤、殺菌防食用洗剤などの原料として用いられている [1]。毒性情報として、OECD TG423 で実施した経口投与による急性毒性試験では Category 4 (>300-2000) に分類され、LD₅₀ cut-off 値は 500 mg/kg b.w.であった [2]。しかし、反復投与および生殖発生毒性についての知見はない。今回、OECD による既存化学物質の安全性点検に係わる毒性調査事業の一環として、ラットを用いて反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験を実施し、反復投与による影響および生殖発生に及ぼす影響について検討したので報告する。

7. 材料および方法

7.1 被験物質（添付資料 12.1）

7.1.1 名称

N,N-ジメチル-N-ドデシルグリシン（別名；アンヒトール 24B (Amphitol 24B)）

7.1.2 CAS 番号

683-10-3

7.1.3 入手先

7.1.4 入手日

2003 年 11 月 19 日

7.1.5 ロット番号

7.1.6 純度

27.1%

7.1.7 不純物

石油エーテル可溶分 0.1%，乾燥減量 65.8%，強熱残分 7.0%

7.1.8 保存条件

室温，遮光，密栓容器

被験物質保管場所（15 および 41），温度実測値 12.5～27.0℃

7.1.9 安定性の確認

被験物質の入手先から安定性を保証する資料を入手し，投与期間中安定であることを確認した（添付資料 12.1, 12.2）。

7.1.10 取扱上の注意

保護具（ゴム手袋，マスク，眼鏡）着用

7.2 試験動物

7.2.1 動物種

ラット

7.2.2 系統

Crj:CD(SD)IGS

7.2.3 系統選択理由

げっ歯類を用いた毒性試験に広く使用され、背景データが豊富であり、多数の個体入手が可能である。

7.2.4 微生物レベル

SPF

7.2.5 購入先

日本チャールス・リバー(株) (厚木生産所)

7.2.6 購入動物数

雄 55 匹, 雌 67 匹 (入荷日 ; 2004 年 5 月 12 日)

7.2.7 購入時週齢

雌雄各 7 週齢

7.2.8 検疫・馴化

検疫期間には一般状態を 5 日間毎日観察し、健康状態が良好であることを確認するとともに、動物入荷日および検疫終了日に体重を測定した。検疫期間終了後、投与開始日までを馴化期間とし、一般状態を毎日観察した。さらに雌については、検疫終了日から性周期を 7 日間毎日検査した。その結果、全動物の体重増加に異常はみられなかったが、不整な性周期を示した動物が雌 3 例に認められた。

7.2.9 投与開始時週齢

雌雄各 9 週齢

7.2.10 投与開始時体重

動物の体重範囲が平均体重 $\pm$ 20%であることを確認した。

雄 ; 318~381 g, 雌 ; 197~250 g

7.2.11 群分け

投与開始前日に体重層別化無作為抽出法により、各群の平均体重がほぼ均一になるように群分けした。なお、馴化期間中の性周期検査で異常の認められた雌 3 例を群分け前に除外した。

7.2.12 動物の識別

群分け前は尾に油性ペンで標識して個体識別し，ケージには試験番号，性別，検疫・馴化中の動物番号，動物種，系統およびケージ番号を記載したラベルを付けた．群分け後は耳パンチ法により個体識別し，ケージには試験番号，動物番号，性別，被験物質名，用量または群名，動物種，系統，交配番号，分娩番号およびケージ番号を記載したラベルを付けた．

7.2.13 余剰動物の処理

群分け後の余剰動物は雌雄とも投与開始日に試験系から除外した．

7.3 動物飼育

7.3.1 飼育室名

ラット・マウス飼育室 (2121 室)

7.3.2 飼育環境

7.3.2.1 温度

21.5～25.4℃ (許容範囲 19.0～25.0℃)

7.3.2.2 相対湿度

47.9～70.9% (許容範囲 35.0～75.0%)

7.3.2.3 換気

6～20 回／時，オールフレッシュエアー供給

7.3.2.4 照明時間

12 時間／日 (7:00～19:00)

7.3.3 飼育器材

7.3.3.1 ケージ

(a) 雄の全期間と雌の妊娠・哺育期間を除く期間

オートクレーブ滅菌したステンレス製つり下げ型金網製ケージ (195W × 325D × 180H mm, トキワ科学器械㈱) を使用し，7～12 日に 1 回交換した．

(b) 妊娠・哺育期間

オートクレーブ滅菌したポリカーボネート製ケージ (265W × 426D × 200H mm, トキワ科学器械㈱) を使用し，6～7 日に 1 回交換した．

7.3.3.2 トレー

交配期間はオートクレーブ滅菌したアルミニウム製トレー（トキワ科学器械㈱）のみを使用し、毎日交換した。その他の期間は、実験動物用床敷（ベータチップ、日本チャールス・リバー㈱）を敷いたトレーを使用し、4～7日に1回交換した。

7.3.3.3 給餌器

オートクレーブ滅菌した固型用ステンレス製給餌器（トキワ科学器械㈱）を使用し、4～7日に1回交換した。

7.3.3.4 給水

(a) 雄の全期間と雌の妊娠・哺育期間を除く期間

自動給水装置（トキワ科学器械㈱）を使用した。ただし、給水瓶を必要とした動物は、オートクレーブ滅菌したポリカーボネート製給水瓶（200 mL, トキワ科学器械㈱）を使用した（特記事項 11.3）。

(b) 妊娠・哺育期間

オートクレーブ滅菌したポリカーボネート製給水瓶（700 mL, トキワ科学器械㈱）を使用し、6～7日に1回交換した。

7.3.3.5 架台

(a) 雄の全期間と雌の妊娠・哺育期間を除く期間

オートクレーブ滅菌したステンレス製架台（オートフラッシュ対応自動給水配管付、トキワ科学器械㈱）を使用し、7～12日に1回交換した。

配置場所のローテーションを投与開始後1週間に1回行った。ただし、交配期間中はローテーションを行わなかった。

(b) 妊娠・哺育期間

ベンザルコニウム系特殊洗浄剤（マイクロカット、エコラボ㈱）の希釈液で消毒したスチール製架台（トキワ科学器械㈱）を使用した。

7.3.4 床敷

7.3.4.1 種類

妊娠・哺育期間のケージにはオートクレーブ滅菌した実験動物用床敷（ベータチップ、日本チャールス・リバー㈱）を使用し、トレーあるいはポリカーボネート製ケージ交換時に交換した。

7.3.4.2 汚染物質の確認

財団法人日本食品分析センターで実施した分析結果を供給者から入手し、残留農薬等の汚染物質が、当研究所の標準操作手順書の基準に適合していることを確認した。

7.3.5 飼料

7.3.5.1 種類

オートクレーブ滅菌した実験動物用固型飼料（CRF-1，オリエンタル酵母工業㈱）

7.3.5.2 給餌法

自由摂取とし，給餌器交換時に交換した．ただし，新鮮尿採取時および計画解剖前日の 16:00 から絶食させた．

7.3.5.3 汚染物質の確認

財団法人日本食品分析センターで実施した分析結果を供給者から入手し，使用したロット（ロット番号：040113, 040212）の残留農薬等の汚染物質濃度が，当研究所の標準操作手順書の基準に適合していることを確認した．

7.3.6 飲用水

7.3.6.1 種類

5 μ m フィルター濾過後，紫外線照射した水道水

7.3.6.2 給水法

新鮮尿採取時を除き，自由摂取とした．

7.3.6.3 分析

株式会社ダイヤ分析センターで，水質検査を定期的 to 実施し，得られた分析値が当研究所の標準操作手順書の基準に適合していることを確認した．

7.3.7 収容動物数

1 ケージあたり交配期間は雌雄各 1 匹，哺育期間は 1 腹，検疫・馴化期間を含むその他の期間は 1 匹とした．

7.4 投与

7.4.1 経路・方法

経口（強制経口投与）．注射筒に装着したテフロン製胃ゾンデを用いて投与した．

7.4.2 回数

1 日 1 回，8:03～12:46 の間に投与した．

7.4.3 期間

7.4.3.1 雄

交配前 14 日間および交配期間を経て剖検前日までの計 42 日間とした。

7.4.3.2 妊娠・哺育動物

交配前 14 日間、交配期間、妊娠期間および分娩を経て哺育 4 日（分娩日を哺育 0 日とする）までとした。ただし、分娩しなかった雌は剖検前日までとした。

7.4.3.3 雌の回復動物（サテライト）

交配は行わず 42 日間とした。

7.4.4 投与条件の選択理由

OECD ガイドラインに規定されている条件とした。

7.4.5 用量および用量の設定理由

用量設定試験として 0, 30, 100, 300, 1000 mg/kg を 1 群雌雄各 3 匹の SD 系ラットに 14 日間反復経口投与した（試験番号:B031699）。その結果、1000 mg/kg 群では雌雄全例が死亡するか、あるいは瀕死期解剖された。300 mg/kg 群では流涎が雌雄の全例、赤血球数の低値が雌、前胃の水腫あるいは肥厚が雌雄に認められた。30 および 100 mg/kg 群では被験物質に起因する変化は認められなかった。これらの結果および本試験の投与期間を考慮し、本試験の高用量は明らかな毒性発現が予想される 300 mg/kg とし、以下公比約 5 で中用量は 60 mg/kg、低用量は 10 mg/kg の 3 用量を設定した。また、媒体（日本薬局方注射用水）のみを投与する対照群を設けた。

7.4.6 投与液量

4 mL/kg とし、至近日に測定した体重に基づいて算出した。

7.5 投与液の調製

7.5.1 方法・頻度

被験物質の有効成分の純度が 27.1%であることから、所定量の 3.7 倍 ($100/27.1=3.69 \div 3.7$ 倍)を秤量した。投与液の調製は、媒体（日本薬局方注射用水、大塚製薬工場㈱、ロット番号 4A74）を加え、メスシリンダーでメスアップして溶解させた。初めに高用量の 75 mg/mL を調製し、順次希釈して、15 および 2.5 mg/mL の濃度の投与液を調製した。すなわち、15 mg/mL 溶液は 75 mg/mL 溶液を 5 倍希釈し、2.5 mg/mL 溶液は 15 mg/mL 溶液を 6 倍希釈し、調製した。

調製頻度は 7 日間に 1 回とし、投与に供するまで冷蔵・遮光・密栓条件下で 7 日間を限度に保存した。なお、調製はイエローランプ照明下の調剤室にて実施した。

冷蔵保存条件:被験物質保管場所(42)、温度実測値 3.0～7.0℃

7.5.2 安定性の確認

投与液の分析バリデーション試験(試験番号:B031700)において, 投与液中の被験物質の冷蔵・遮光・密栓保存条件下 8 日間の安定性が 2.5 および 200 mg/mL の濃度で HPLC 法により確認されている(添付資料 12.3)。

7.5.3 濃度の確認

初回調製および全濃度を調製する最終調製の投与液を各用量群ごとに HPLC 法により分析し, 各濃度の平均値が設定濃度 $\pm$ 10%以内であることを確認した。各投与液の対設定濃度は 91.2~102.9%であった(添付資料 12.4 および 12.5)。

7.6 投与液の分析方法

投与液の分析は, 分析バリデーション(試験番号:B031700, 表題:調製液中アンヒートル 24B の分析法バリデーション)の方法に従って実施した。分析法を以下に示す。

7.6.1 HPLC 操作条件

ポンプ: LC-6A, 島津製作所
 検出器: L-3300, 日立製作所
 カラム: CAPCELL PAK, UG120, 5 μ m, 4.6 mm I.D. $\times$ 150 mm, SHISEIDO Co., Ltd.
 移動相: methanol/water (85:15, v/v) containing 0.1 mol/L NaClO₄ pH 3.5 (by H₃PO₄)
 流速: 1.0 mL/min
 注入量: 20 μ L

7.6.2 標準溶液の調製

下表に従い標準溶液(ST-1~ST-3)を調製した。

溶液略号	調製方法	濃度 (mg/mL)
SS-1	被験物質, 2.31 g $\rightarrow$ 25 mL/ メタノール	25.0*
ST-1	SS-1, 1 mL $\rightarrow$ 20 mL/ メタノール	1.25
ST-2	SS-1, 2 mL $\rightarrow$ 20 mL/ メタノール	2.50
ST-3	SS-1, 4 mL $\rightarrow$ 20 mL/ メタノール	5.01

*: 純度(27.1%)換算値

7.6.3 試料溶液の調製

以下のように試料溶液を調製した。

- ・2.5 mg/mL 投与液: 調製しなかった。 $\rightarrow$ 2.5 mg/mL 溶液
- ・15 mg/mL 投与液: 投与液 1 mL を分取し, メタノールで希釈し, 5 mL に調製した。
 $\rightarrow$ 3.0 mg/mL 溶液

- ・75 mg/mL 投与液:投与液 1 mL を分取し, メタノールで希釈し, 25 mL に調製した.
→ 3.0 mg/mL 溶液

7.6.4 HPLC 測定

標準溶液および試料溶液を条件設定した HPLC に注入し, クロマトグラム上の被験物質のピーク面積を測定(保持時間約 4~12 分に溶出する 3 成分の合計)した. 測定した標準溶液の濃度およびそのピーク面積から検量線の一次式を求めた. 検量線の一次式および試料溶液測定から得られた被験物質のピーク面積から試料溶液中の濃度を求め, 試料溶液の希釈倍率から投与液中の濃度を算出した.

7.7 回復期間

対照群および 300 mg/kg 群の雌雄各 5 匹に投与期間終了後 14 日間の回復期間を設けた. ただし, 雌は交配を行わないサテライトとして設定した.

7.8 群構成

群 名	濃度 (mg/mL)	投与期間終了後解剖*1		回復期間終了後解剖*2	
		雄*a	雌*b	雄*c	雌*d
対照	0	7 *3 (00101-00107)*5	12 (50101-50112)	5 (00108-00112)	5 *4 (50113-50117)
10 mg/kg	2.5	12 (00201-00212)	12 (50201-50212)	—	—
60 mg/kg	15	12 (00301-00312)	12 (50301-50312)	—	—
300 mg/kg	75	7 (00401-00407)	12 (50401-50412)	5 (00408-00412)	5*4 (50413-50417)

*1, 最終投与日の翌日 (第 43 日) に解剖

*2, 回復期間終了の翌日 (第 57 日) に解剖

*3, 動物数

*4, サテライトとして交配は行わなかった.

*5, 動物番号

群構成のうち*a~*d を以下のように名称を設定した.

*a, 雄試験動物 (第 42 日の解剖前日までは雄回復動物も含む)

*b, 雌試験動物

*c, 雄回復動物

*d, 雌サテライト動物

試験フローを添付資料 12.6 に示した.

7.9 反復投与毒性に関する観察・検査項目

下記の項目を検査した。日の表記は投与開始日を第1日、第1～7日を第1週とした。第43日以降を回復期間とした。また、雌の交尾成立日を妊娠0日、分娩完了日を哺育0日とした。

7.9.1 一般状態

投与期間は1日2回（投与前、後）、その他の期間は1日1回午前中に観察した。

7.9.2 行動検査

以下に示す7.9.2.1項の詳細な症状観察は、全例の動物について投与開始前日に1回、投与期間中に毎週1回第6週まで行った。7.9.2.2項および7.9.2.3項の項目では、雄は各群5例の動物を選抜（動物番号の小さい順に5例）し、第6週に1回行った。雌は分娩動物から分娩日が近い動物を各群5例選抜し、哺育期間中に1回行った。なお、300 mg/kg 群の雌では妊娠期間の延長がみられ、分娩日の近い動物が各群5例揃わなかったため、哺育0日から4日までの中から母動物5例を選抜した。これらの検査はいずれも13:00～16:00の間に行った。投与期間中の検査で被験物質の影響が認められなかったため、回復期間の検査は行わなかった。自発運動量の測定時にはポリカーボネート製ケージ（265W×426D×200H mm、トキワ科学器械㈱）内に個別飼育とした。

行動検査に関しブラインド検査は行わなかった。7.9.2.1項および7.9.2.2項の採点基準を添付資料12.7に示した。

7.9.2.1 詳細な症状観察

(a) ホームケージ内での観察

ホームケージ内での動物の様子を静かに1分間観察した。

検査項目：振戦、間代性痙攣、強直性痙攣、呼吸

(b) ハンドリング時の観察

動物の体躯をやさしく背側から掴み、ケージから取り出して観察した。

検査項目：ケージからの取り出し易さ、ハンドリングに対する反応、攻撃性、皮膚（外傷、皮膚の色調）、被毛（被毛の汚れ）、眼（眼球突出、眼瞼閉鎖状態）、粘膜（結膜の色調）、分泌物、流涙、流涎、立毛、瞳孔径

(c) オープンフィールドでの観察

オープンフィールドの中心に動物をおいてから静かに2分間観察した（オープンフィールドに動物を入れる前に、その床を硬く搾った布で水拭きした。）。

検査項目：立ち上がり、覚醒度、排尿、排便、体位・姿勢、呼吸、運動協調性、歩行の異常、振戦、間代性痙攣、強直性痙攣、常同行動、異常行動

7.9.2.2 機能検査

(a) 刺激に対する反応性

オープンフィールド内で検査した。

検査項目：接近反応，接触反応，聴覚反応，テールピンチ反応，空中正向反射

(b) 握力測定

デジタルフォースゲージ（DPS-5：イマダ）を用いて測定した。

検査項目：前肢握力，後肢握力

7.9.2.3 自発運動量の測定

自発運動量測定装置（SUPERMEX：室町機械㈱）を用いた。第42日（投与後の観察終了後）に，ポリカーボネート製ケージに動物を移し，ケージ馴化を行った。測定直前に新たなポリカーボネート製ケージに交換し，1時間測定した。なお，測定値は測定開始から10分毎に集計した。

7.9.3 体重

雄試験動物および雄回復動物とも第1，4，8，15，22，29，36，42および43日，さらに雄回復動物では第50および56日に測定した。雌サテライト動物は雄回復動物と同様の頻度で測定した。雌試験動物は第1，4，8および15日，交尾した雌は妊娠0，7，14および20日，分娩した雌は哺育0および4日に測定した。測定には電子上皿天秤（PB3002-S：メトラー・トレド㈱，EB-3200S：㈱島津製作所）を用いた。

また，体重増加量を雄および雌サテライト動物は第1日の体重を基準に，雌試験動物は交配前，妊娠および哺育期間をそれぞれ第1日，妊娠0日および哺育0日の体重を基準に算出した。

7.9.4 摂餌量

雄試験動物および雄回復動物は，第1～4，4～8，8～15，22～29，29～36，36～38，43～50日および50～52日，雌サテライト動物は第1～4，4～8，8～15，15～22，22～29，29～36，36～42，43～50日および50～56日に測定した。雌試験動物は体重測定と同じ頻度で測定した。ただし，交配期間中で同居している間は測定しなかった。雌との交尾が確認された以後の雄の測定は，至近測定日から開始した。測定には電子上皿天秤（PB3002-S：メトラー・トレド㈱，EB-3200S：㈱島津製作所）を用いた。いずれも各ケージごとの風袋込み重量を測定し，各測定日間の1匹あたりの1日平均摂餌量を算出した。

7.9.5 血液学検査

雄試験動物では第42日，雄回復動物および雌サテライト動物では第56日，雌試験動物では哺育4日に，全生存動物を午後4時頃より絶食させた。測定対象動物

(採血動物)として、雄試験動物は動物番号の小さい順に5例、雄回復動物および雌サテライト動物は全例、雌試験動物は分娩日が早く動物番号の小さい順に5例とした。絶食翌日の計画解剖時に前述の動物をチオペンタールナトリウム（ラボナール、田辺製薬㈱）を腹腔内投与して麻酔し、後大静脈より採血した。採取した血液を用いて下記の項目を検査した。(9)、(10)の測定には、凝固阻止剤として3.2 w/v %クエン酸三ナトリウム水溶液を使用し、遠心分離（12,000 rpm（最大遠心加速度 12,000 g）、約 4℃、3 分間）して得られる血漿を用いた。その他の項目の測定には、凝固阻止剤 EDTA-2K で処理した血液を用いた。なお、分娩しなかった雌は交尾確認後 26 日の 16:00 頃より絶食させたが、採血および測定は実施しなかった。残余の血液および血漿は検査終了後に廃棄した。

項 目	方 法
(1) 赤血球数(RBC)	球状化处理二次元レーザーFCM 法
(2) ヘモグロビン濃度(Hb)	シアンメトヘモグロビン法
(3) ヘマトクリット値(Ht)	球状化处理二次元レーザーFCM 法
(4) 平均赤血球容積(MCV)	(1), (3)より算出
(5) 平均赤血球血色素量(MCH)	(1), (2)より算出
(6) 平均赤血球血色素濃度(MCHC)	(2), (3)より算出
(7) 網赤血球数(Ret)	RNA 染色によるレーザーFCM 法
(8) 血小板数(PLT)	球状化处理二次元レーザーFCM 法
(9) プロトロンビン時間(PT)	光散乱検出方式
(10) 活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)	光散乱検出方式
(11) 白血球数(WBC)	酸性界面活性剤によるレーザーFCM 法
(12) 白血球百分率	Wright 染色塗抹標本について測定
測定機器:	
(1)-(3), (7), (8), (11)	ADVIA120 (バイエル メディカル㈱)
(9), (10)	CA-510 (シスメックス㈱)
(12)	MICROX HEG-50, HEG-50VF (オムロン㈱)

7.9.6 血液生化学検査

計画解剖時に採取した血液の一部を室温・遮光下で 30 分以上静置後、遠心分離（3,000 rpm（最大遠心加速度 2,050 g）、約 4℃、10 分間）し、得られた血清を用いて下記の項目を測定した。測定は雄試験動物、雌雄の回復動物および第1回の分娩完了動物は採血当日に行ったが、第2回以降の分娩完了動物は1週間以内に行った（測定までの保存温度実測値：-82～-77℃）。残余の血清は約-80℃（許容範囲：-60℃以下）のフリーザー内で保存し、試験終了までに廃棄した。

項 目	方 法
(1) ASAT (GOT)	UV-rate法 (JSCC改良法)
(2) ALAT (GPT)	UV-rate法 (JSCC改良法)
(3) γ GT	γ -グルタミル-p-ニトロアニリド基質法 (SSCC改良法)
(4) ALP	p-ニトロフェニルリン酸基質法 (JSCC改良法)
(5) 総ビリルビン	酵素法 (BOD法)
(6) 尿素窒素	酵素-UV法 (Urease-LEDH法)
(7) クレアチニン	酵素法 (Creatininase-POD法)
(8) グルコース	酵素-UV法 (HK-G6PDH法)
(9) 総コレステロール	酵素法 (CO-HDAOS法)
(10) トリグリセライド	酵素法 (GPO-HDAOS法, グリセリン消去法)
(11) 総蛋白	Biuret法
(12) アルブミン	BCG法
(13) A/G比	総蛋白およびアルブミンより算出
(14) カルシウム	OCPC法
(15) 無機リン	酵素法 (PNP-XOD-POD法)
(16) ナトリウム (Na)	イオン選択電極法
(17) カリウム (K)	イオン選択電極法
(18) クロール (Cl)	イオン選択電極法

測定機器: TBA-200FR (株東芝)

7.9.7 雄の尿検査

雄試験動物について、各群の動物番号の小さい順に5例の動物を第38日の午前7時頃より個別採尿ケージに移して得られた新鮮尿を用いて下記の(1)～(7)の項目を測定した。新鮮尿は投与前に採取し、必要量が得られ次第密閉した。下記の試験紙法による測定から、被験物質の影響が疑われる変化が認められなかったため、尿沈渣、蓄積尿を用いた検査、回復動物の尿検査は実施しなかった。残余の尿は廃棄した。

項 目	方 法
(1) pH	試験紙法 (マルティステックス, バイエル メディカル株)
(2) 蛋白	試験紙法 (マルティステックス, バイエル メディカル株)
(3) グルコース	試験紙法 (マルティステックス, バイエル メディカル株)
(4) ケトン体	試験紙法 (マルティステックス, バイエル メディカル株)
(5) ビリルビン	試験紙法 (マルティステックス, バイエル メディカル株)
(6) 潜血	試験紙法 (マルティステックス, バイエル メディカル株)
(7) ウロビリノーゲン	試験紙法 (マルティステックス, バイエル メディカル株)

測定機器: (1)～(7), クリニテック 100, バイエル メディカル株

7.9.8 病理学検査

7.9.8.1 器官重量

計画解剖動物のうち，雄試験動物では各群の動物番号の小さい順に 5 例，雄回復動物および雌サテライト動物では全例，雌試験動物では分娩日が早く動物番号の小さい順に 5 例の下記の器官重量を測定した（両側性の器官はまとめて測定した）。ただし，雄は全例について精巣および精巣上体を測定した。また，解剖日の体重を測定し，それに基づいて相対重量（対体重比）を算出した。死亡および全出産児が死亡した母動物，分娩しなかった雌の器官重量は測定しなかった。

脳，心臓，肝臓，腎臓，副腎，胸腺，脾臓，精巣，精巣上体

7.9.8.2 病理解剖検査

検査対象動物は採血後，対象外の動物は 7.9.5 項の方法に従い麻酔下で腹大動脈を切断・放血し，安楽死させた後，剖検した。分娩しなかった雌は交尾確認後 26 日にそれぞれ上記方法で安楽死させた後，同様に剖検した。死亡および全出産児が死亡した母動物は速やかに剖検した。

7.9.8.3 病理組織学検査

全動物の下記の器官・組織および全出産児が死亡した母動物の乳腺を採取し，10v/v%中性リン酸緩衝ホルマリン液で固定し，保存した。ただし，雄の精巣および精巣上体はブアン液で固定後，10v/v%中性リン酸緩衝ホルマリン液に保存した。

脳，下垂体，胸腺，リンパ節（下顎・腸間膜），気管，肺，胃，腸管（十二指腸，空腸，回腸，盲腸，結腸，直腸），甲状腺・上皮小体（両側），心臓，肝臓，脾臓，腎臓（両側），副腎（両側），膀胱，精巣（両側），精巣上体（両側），精のう（凝固腺含む），前立腺腹葉，卵巣（両側），子宮，膣，骨髓（大腿骨），坐骨神経，脊髓，肉眼的異常部位

対照群と 300 mg/kg 群の投与後解剖動物のうち，雄試験動物では動物番号の小さい順に 5 例，雌試験動物では分娩日が早く動物番号の小さい順に 5 例の上記器官，死亡動物（動物番号：50410, 50411）および全出産児が死亡した母動物（動物番号：50404）の上記器官，対照群を含む全動物の肉眼的異常部位および非妊娠雌 1 例（動物番号：50401）の卵巣について，常法に従ってヘマトキシリン・エオジン染色標本作製し，鏡検した。

この結果，被験物質に起因すると思われる変化が雌雄の胃，腎臓，膀胱および雌の胸腺と十二指腸に認められた。このため，10 および 60 mg/kg 群の投与後解剖動物で，上記の基準で選択した各 5 例と回復後解剖動物の雌雄全例の当該器官・組織（胸腺および十二指腸は，雄では標本作製のみ，雌は標本作製と検査）についても検査を行った。

死亡動物の1例(動物番号:50410)の空腸, 回腸, 腎臓, 膀胱, 甲状腺と, 他の1例(動物番号:50411)の空腸, 回腸, 盲腸, 甲状腺は死後の自己融解が強かったため, 病理組織学的な評価ができなかった. 対照群の雌 2 例(動物番号:50105, 50109), 300 mg/kg 群の雌 3 例(動物番号:50405, 50406, 50408)の片側上皮小体は標本作製の過程で失われたため, 組織検査ができなかった(特記事項 11.3). なお, 非妊娠雌 1 例(動物番号:50401)の検査結果は, 個体別表には記載するが総括表へは反映させなかった.

7.10 生殖発生毒性に関する観察・検査項目

7.10.1 生殖機能検査

7.10.1.1 性周期

各群の雌全例について投与開始日から交配開始日までの毎日午前中に膣垢を採取して性周期を検査し, 平均性周期日数および異常性周期動物(性周期が 4~6 日でない動物)の発現率を算出した.

7.10.1.2 交配

各群内で雄 1 雌 1 の交配对を設け, 第 15 日(交配開始日)の 16:00 頃から 4 日間昼夜同居させた. 交配開始日の翌日から雌の膣垢を毎日午前中に採取し, 膣栓あるいは膣垢標本中に精子が認められた場合を交尾成立とし, その日を妊娠 0 日とした. これらの結果から次の項目を算出した.

- (a) 交尾所要日数: 交配開始後, 交尾成立までに要した日数
- (b) 交尾成立までに逸した発情期の回数
- (c) 交尾率(%): $(\text{交尾動物数} / \text{同居動物数}) \times 100$
- (d) 受胎率(%): $(\text{受胎動物数} / \text{交尾動物数}) \times 100$

7.10.2 分娩および哺育の観察

交尾した雌は全例を自然分娩させた. 分娩の観察は妊娠 21 日から 25 日まで 1 日 2 回(午前 9 時, 午後 4 時)行った. 午前 9 時の時点で分娩が完了している動物を当該日分娩とし, その日を哺育 0 日とした. 交尾確認後 25 日を経ても分娩しない場合は, 非分娩雌とした. 分娩した動物(母動物)は新生児を生後 4 日(哺育 4 日)まで哺育させ, 授乳, 営巣, 食殺の有無等の哺育状態を毎日観察した.

7.10.3 哺育終了後の検査

母動物は剖検時に卵巣および子宮を摘出して黄体数および着床数を検査した. また, 非分娩雌も同様に検査し, 肉眼的に着床が認められない場合は子宮を 10v/v% 硫化アンモニウム水溶液に浸漬し, 着床の有無を確認した. なお, 非分娩雌で着床の認められない動物は非妊娠雌とした.

これらの結果から次の項目を算出した。

- (a) 妊娠期間 : 妊娠 0 日から分娩完了日までの期間
- (b) 出産率 (%) : $(\text{生児出産雌数} / \text{受胎雌数}) \times 100$
- (c) 着床率 (%) : $(\text{着床数} / \text{黄体数}) \times 100$
- (c) 分娩率 (%) : $(\text{総出産児数} / \text{着床数}) \times 100$

7.10.4 新生児の観察・検査

7.10.4.1 新生児の観察

哺育 0 日に出産児数（出產生児数，死産児数），性別および外表異常の有無を検査した。その後は，一般状態，死亡の有無等を毎日観察した。

これらの結果から次の項目を算出した。

- (a) 出生率 (%) : $(\text{出產生児数} / \text{総出産児数}) \times 100$
- (b) 新生児の 4 日生存率 (%) : $(\text{哺育 4 日生児数} / \text{出產生児数}) \times 100$

7.10.4.2 体重

生後 0 および 4 日に全生存児を個体ごとに測定した。また，生後 0 日の体重を基準に体重増加量を算出した。

7.10.4.3 剖検

生後 4 日に全生存児の口腔を含む外表を検査し，親動物と同様に安楽死させた後，剖検した。死亡児については 10v/v% 中性リン酸緩衝ホルマリン液に浸漬，固定した後，実体顕微鏡下で剖検した。なお，分娩途中で死亡した母動物（動物番号：50411）から出産された新生児のうち，生存していた新生児も同様に安楽死させた後，剖検した。

7.11 統計学的解析

新生児に関するデータは，各母動物ごとに算出した数値を標本単位とした。なお，非妊娠雌の交尾確認後の体重および摂餌量は評価の対象から除外した。

計量データは，多重比較検定法で統計学的有意性を解析した。すなわち Bartlett 法による等分散性の検定を行い，分散が等しい場合は一元配置分散分析，分散が等しくない場合は Kruskal-Wallis の検定を行った。群間に有意差が認められた場合は Dunnett 法または Dunnett 型の多重比較を行った。一部の項目は Kruskal-Wallis の検定から行い，群間に有意差が認められた場合は Dunnett 型の多重比較を行った。尿検査における多群の計数データは Kruskal-Wallis の検定を行い，有意差が認められた場合は Dunnett 型の多重比較を行った。また，病理組織学検査における計数データは Wilcoxon の順位和検定で対照群との 2 群間比較を行った。その他

の計数データは Fisher の直接確率法により検定した。各検定の有意水準は 5%とした。検定は安全性試験システム (MiTOX, 三井造船システム技研㈱) を用いて実施した。

統計学的解析の対象項目は下記のとおりである。一般状態、行動検査 (詳細な症状観察, 機能検査の刺激に対する反応性) および剖検所見については, 統計学的解析を実施しなかった。

多重比較検定:

体重, 体重増加量, 摂餌量, 血液学検査, 血液生化学検査, 器官重量 (絶対重量, 相対重量), 行動検査計量データ (握力, 自発運動量), 黄体数, 着床数, 出産児数 (出産生児数, 死産児数)

Kruskal-Wallis と Dunnett 型の多重比較:

尿検査 (pH, 蛋白, グルコース, ケトン体, ビリルビン, 潜血, ウロビリノーゲン), 交尾所要日数, 交尾成立までに逸した発情期の回数, 平均性周期日数, 妊娠期間, 着床率, 分娩率, 出生率, 外表異常の発現率, 新生児の 4 日生存率

Wilcoxon の順位和検定:

病理組織学検査

Fisher の直接確率法:

異常性周期動物の発現率, 交尾率, 受胎率, 出産率, 性比 (雄/雌), 外表異常児を有する母動物の発現率

7.12 コンピュータシステムの使用

以下に示すデータの収集, 算出および集計には安全性試験システム (MiTOX, 三井造船システム技研㈱) を使用した。当該システムのコンピュータプロトコールにはデータ収集範囲, データ収集の日程等を登録した。コンピュータシステムのプロトコール番号として B031636_ (_ は空白) を用いた。なお, コンピュータシステムでの被験物質名は “Amphitol” とした。

データ収集および算出:

体重, 群分け, 投与液量算出, 摂餌量, 血液学検査, 血液生化学検査, 尿検査 (pH, 蛋白, グルコース, ケトン体, ビリルビン, 潜血, ウロビリノーゲン), 器官重量, 病理組織学検査, 性周期, 交配成績, 分娩成績

データ集計:

一般状態, 剖検

8. 結果

8.1 反復投与毒性

8.1.1 一般状態 (Tables 1-6, Appendices 1-6)

死亡が 300 mg/kg の雌で 2 例，全出産児死亡が同群の 1 例で認められた。

死亡動物の 1 例（動物番号：50410）は妊娠 20 日に，他の 1 例（動物番号：50411）は妊娠 22 日から分娩を開始し，妊娠 23 日の分娩途中に死亡した。全出産児死亡の 1 例（動物番号：50404）は，分娩完了までに 2 日間（妊娠 22 日～24 日，難産）を要し，分娩完了時には出産児が全例死亡していたため瀕死期解剖とした。

投与後の症状として，流涎が 300 mg/kg 群の第 7 日から観察され，剖検までの間に雌雄全例で認められた。その他，鼻周囲あるいは下腹部の汚れが 300 mg/kg 群の雌雄各 2 例でみられ，いずれも一過性の発現であったが，雌 2 例の内 1 例は難産を示した動物，他 1 例は分娩途中で死亡した動物であった。軟便が 300 mg/kg 群の雄 1 例で一過性に認められた。

被験物質と関連のない変化として，歯の欠損が 300 mg/kg 群の雄 1 例，前肢および胸部の脱毛が 10 mg/kg 群の雌 1 例で認められた。歯の欠損は約 1 週間で回復した。

10 および 60 mg/kg 群の雄，60 mg/kg 群の雌ならびに回復動物では，異常は認められなかった。

8.1.2 行動検査

8.1.2.1 詳細な症状観察 (Table 7, Appendices 7, 8)

投与期間中，雌雄とも被験物質の影響と考えられる変化は認められなかった。

8.1.2.2 機能検査 (Table 8, Appendices 9, 10)

刺激に対する反応性および握力測定の結果，雌雄とも被験物質の影響と考えられる変化は認められなかった。

8.1.2.3 自発運動量の測定 (Figs. 1, 2, Tables 9, 10, Appendices 11, 12)

雌雄とも各測定点および合計の運動量は，各被験物質投与群と対照群との間に有意差は認められなかった。

8.1.3 体重 (Figs. 3-5, Tables 11-20, Appendices 13-22)

雌雄とも投与期間中および回復期間のいずれにも，各被験物質投与群と対照群との間に有意差は認められなかった。

8.1.4 摂餌量(Figs. 6-8, Tables 21-25, Appendices 23-27)

摂餌量の有意な低値が 10 および 300 mg/kg 群の雄の第 38 日に認められた。しかし、60 mg/kg 群で変化がないこと、300 mg/kg 群の低値は 3 例(動物番号:00402, 00405, 00411)の摂餌量が同群の他の動物と比べ低値を示し、それ以外は他群と同程度の値であったこと、さらに実験期間を通してみると摂餌量の低値は一過性の変化であることから、被験物質に関連するものではないと考えられる。

300 mg/kg 群の雄の第 50 日(回復期間)で摂餌量の有意な高値がみられたが、投与期間中の摂餌量と同程度と判断され、偶発的な変化と考えられる。

雌では実験期間中いずれにも変化は認められず、対照群と同様に推移した。

8.1.5 血液学検査(Tables 26, 27, Appendices 28, 29)

投与終了後検査では、プロトロンビン時間が対照群の雄の 22.50 sec に対し、10 および 300 mg/kg 群の雄でそれぞれ 17.94 sec および 17.86 sec と有意な低値を示した。しかし、当研究所の背景データ(平均 18.51 sec<Min-Max, 17.07-20.50 sec>, 2000-2003 年)から、10 および 300 mg/kg 群の値は背景データ内の変動であり、対照群の値が高値を示したものと考えられた。このことから、被験物質と関連のない偶発的な変化と考えられる。

回復終了後の検査では好酸球比率の有意な低値が 300 mg/kg 群の雌で認められたが、投与終了後検査では変化がなかったことから、偶発的な変化と考えられる。

投与終了後の雌および回復終了後の雄では、各被験物質投与群とも変化は認められなかった。

8.1.6 血液生化学検査(Tables 28, 29, Appendices 30, 31)

投与終了後検査では、尿素窒素の有意な高値が 300 mg/kg 群の雌雄、カルシウムの有意な高値が 300 mg/kg 群の雌で認められた。

その他、投与終了後検査で γ GT およびクレアチニンの有意な高値が 10 mg/kg 群の雄で認められたが、60 および 300 mg/kg 群では変化なく用量との関連がないことから、被験物質に起因する変化ではないと考えられる。

回復終了後の検査では、雌雄とも変化は認められなかった。

8.1.7 雄の尿検査(Table 30, Appendix 32)

各被験物質投与群とも変化は認められなかった。

8.1.8 器官重量(Tables 31-36, Appendices 33-38)

各被験物質投与群の雌雄とも変化は認められなかった。

8.1.9 剖検所見(Table 37, Appendices 39, 40)

被験物質に起因すると思われる変化が 300 mg/kg 群の雌雄の胃に認められた。

前胃粘膜の肥厚が投与後解剖動物の 300 mg/kg 群の雄 7 例雌 6 例に認められた。このうち、雄 4 例では同部位粘膜の黄色化を伴っていた。前胃粘膜の隆起巣が投与後解剖動物の 300 mg/kg 群の雌 1 例で認められた。回復後解剖動物では、これらの変化は認められなかった。

死亡動物(動物番号:50410, 50411)の剖検では、投与後解剖動物と同様に前胃粘膜の肥厚が 2 例に認められた。この他、1 例(動物番号:50411)では下垂体の腫大が認められた。全出産児が死亡した動物(動物番号:50404)の剖検では、前胃粘膜の肥厚および胸腺の萎縮が認められた。

生殖器系への変化として、片側性の精巣上体尾部の黄色斑が対照群および 60 mg/kg 群の雄各 1 例(動物番号:00101, 00303)、片側性の精巣および精巣上体の小型が対照群の雄 1 例(動物番号:00105)、両側性の精巣および精巣上体の小型が 300 mg/kg 群の雄 1 例(動物番号:00401)に認められた。本所見は用量に関係なくみられ、雌との交尾も全例で成立した。ただし、両側性の精巣および精巣上体の小型を示した 300 mg/kg 群の雄 1 例の相手雌は受胎しなかった。

この他いくつかの変化が投与後および回復後解剖動物で認められたが、1 例のみの変化、または用量群に関係なく散発していることから、いずれも被験物質とは関連のない変化と判断した。

8.1.10 病理組織所見(Table 38, Appendices 39, 40)

計画解剖動物の検査の結果、被験物質に起因すると思われる変化が雌雄の胃、腎臓および膀胱に認められた。認められた変化とその発現状況を文中表 1 に示した。

前胃：扁平上皮過形成が投与後解剖動物の 300 mg/kg 群の雄 3 例雌 1 例で軽度、雄 3 例雌 6 例で中等度、雄 1 例で重度に認められた。300 mg/kg 群ではこれに伴い、角化亢進が雄 3 例雌 7 例で軽度、雄 3 例で中等度、錯角化が雄 4 例雌 2 例で軽度、び慢性炎症性細胞浸潤が雄 5 例雌 6 例で軽度、雌雄各 1 例で中等度、粘膜下組織の水腫が雌雄各 5 例で軽度、雄 1 例で中等度に認められた。また、びらんが 300 mg/kg 群の雌雄各 3 例で軽度に認められた。回復後解剖動物ではこれらの変化のうち、300 mg/kg 群の雄 1 例に扁平上皮過形成が軽度に認められたのみであった。

文中表 1 被験物質に起因すると思われる病理組織変化とその発現状況

器官・組織 所見	性別 運命情報 用量 (mg/kg)	雄						雌					
		FS				RS		FS				RS	
		0	10	60	300	0	300	0	10	60	300	0	300
グレード													
前胃		<5>	<5>	<5>	<7>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<8>	<5>	<5>
扁平上皮過形成	+	0	0	0	3	0	1	0	0	0	1	0	0
	++	0	0	0	3	0	0	0	0	0	6	0	0
	+++	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
角化亢進	+	0	0	0	3	0	0	0	0	0	7	0	0
	++	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0
錯角化	+	0	0	0	4	0	0	0	0	0	2	0	0
び慢性炎症性細胞浸潤	+	0	0	0	5	0	0	0	0	0	6	0	0
	++	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
水腫	+	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5	0	0
	++	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
びらん	+	0	0	0	3	0	0	0	0	0	3	0	0
腎臓		<5>	<5>	<6>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>
尿管上皮の変性／壊死	+	0	0	0	0	0	0	0	0	4	4	0	0
腎盂上皮の過形成	+	0	0	4	3	0	0	0	0	1	3	0	1
膀胱		<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>
粘膜上皮の過形成	+	0	0	5	0	0	5	0	0	5	0	0	5
	++	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5	0	0

運命情報: FS, 投与後解剖; RS, 回復後解剖

<>: 検査動物数

グレード: +, 軽度; ++, 中等度; +++, 重度

腎臓：細胞質の強好酸性化，核濃縮および尿管腔内への脱落を特徴とする尿管上皮の変性／壊死が，投与後解剖動物の 60 および 300 mg/kg 群の雌各 4 例で軽度に認められた。この変化は，回復後解剖動物では認められなかった。腎盂上皮の過形成が 60 mg/kg 群の雄 4 例雌 1 例，300 mg/kg 群の雌雄各 3 例で軽度に認められた。この変化は回復後解剖動物では 300 mg/kg 群の雌 1 例に軽度に認められたのみであった。

膀胱：粘膜上皮の過形成が 60 mg/kg 群の雌雄全例で軽度，300 mg/kg 群の雌雄全例で中等度に認められた。この変化は，回復後解剖動物でも 300 mg/kg 群の雌雄全例で軽度に認められた。

剖検時に認められた片側性の精巣上体尾部の黄色斑は精子肉芽腫，片側性の精巣の小型は限局性精細管萎縮，それに伴う精巣上体の小型は腔内精子減少，両側性の精巣の小型はび慢性精細管萎縮，それに伴う精巣上体の小型は腔内精子減少であった。

死亡動物では，被験物質に起因する変化として，前胃の扁平上皮過形成，角化亢進およびびらん，錯角化が雌2例ともにみられ，加えて1例では膀胱の粘膜上皮の過形成，胸腺の萎縮も認められた。なお，死後の自己融解が強く2例の腎臓，1例の膀胱は評価できなかった。その他，個々に認められた所見として1例（動物番号：50410）では，気管に重度の粘膜上皮の壊死と中等度の固有層の炎症性細胞浸潤，肺に中等度のうっ血と軽度の水腫が認められた。他の1例（動物番号：50411）では，肺の静脈および肝臓の中心静脈に血栓が認められ，死因として播種性血管内凝固症候群（DIC）が疑われた。この他，胸腺および子宮における出血，脾臓の白脾髄の萎縮，副腎の限局性壊死が認められた。なお，剖検でみられた下垂体の腫大は，特記すべき組織学的変化は認められなかった。

全出産児が死亡した動物では，被験物質に起因する変化として，前胃の扁平上皮過形成，角化亢進，錯角化，びらんおよび炎症性細胞浸潤，腎臓の尿細管上皮の変性／壊死および腎盂上皮の過形成，膀胱の粘膜上皮の過形成および胸腺の萎縮が認められた。この他，腺胃粘膜の萎縮，肝臓の肝細胞および腎臓の近位尿細管に脂肪滴と思われる空胞化，副腎の束状帯の過形成が認められた。なお，十二指腸粘膜上皮の過形成が認められ，被験物質の影響を疑ったが，投与後解剖動物および回復後解剖動物でこの変化は認められなかった。

雌の胸腺で被験物質の影響を疑い，10 および 60 mg/kg 群ならびに回復後解剖動物の胸腺も合わせて精査したが，対照群との差は認められなかった。300 mg/kg 群の雌で認められた胸腺の萎縮は，死亡および全出産児動物に限られた衰弱性の変化と考えられる。

この他種々の組織変化が投与後および回復後解剖動物の対照群を含む各群で認められたが，ラットでは非特異的に発現する変化であり，その発現状況に明らかな群差がみられないことから，被験物質とは関連のない変化と判断した。

8.2 生殖発生毒性

8.2.1 生殖機能 (Table 39, Appendices 41, 42)

性周期検査では、4 日周期を示した動物は対照群、10, 60 および 300 mg/kg 群でそれぞれ各群 12 例中、12, 11, 12 および 10 例であり、被験物質による性周期の延長あるいは短縮は認められなかった。なお、300 mg/kg 群の 1 例（動物番号：50411）で発情休止期の継続がみられたが、雄との同居により性周期が回帰し交尾が成立した。その他に、異常性周期を示す動物は認められなかった。

交尾は各群の全例で成立し、交尾率、交尾所要日数、交尾成立までに逸した発情期の回数ともに被験物質投与群と対照群との間に有意差は認められなかった。非妊娠雌は 300 mg/kg 群の 1 例（動物番号：50401）にみられただけで、受胎率にも被験物質投与群と対照群との間に有意差は認められなかった。なお、非妊娠雌の相手雄は両側性の精巣および精巣上体の小型がみられ、非妊娠は雄が原因と考えられたが、本所見は稀にみられる変化で、被験物質による影響ではないと考えられる。

8.2.2 分娩および哺育状態 (Table 40, Appendices 43, 51)

妊娠期間の延長および出産児数の低値が 300 mg/kg 群で認められた。その他、黄体数、着床数、着床率および分娩率には被験物質投与群と対照群との間に有意な差は認められなかった。

分娩状態の観察で、300 mg/kg 群の 2 例に以下の変化が認められた。1 例（動物番号：50411）では、妊娠 22 日の分娩途中の観察で 5 例が娩出されていたが、翌日には 7 例の死亡児が確認され、母動物も死亡していた。この母動物の子宮内には 5 例の胎児が遺残していた。また、娩出された出産児の内 3 例は母動物の死亡発見時には生存していた。他の 1 例（動物番号：50404）は、分娩完了までに 2 日間（妊娠 22 日～24 日）を要し難産を示した母動物であった。本母動物では妊娠 23 日に 16 例の出産児が観察されたが、触診の結果、子宮内に遺残している胎児が確認されたため観察を続け、妊娠 24 日の観察時にはすべての胎児が娩出されたが、全出産児は死亡していた。本母動物における授乳、胎盤摂取、児動物を回集するなどの哺育行動は認められなかった。その他の母動物に分娩および哺育行動の異常は認められなかった。

8.2.3 新生児への影響

8.2.3.1 新生児の観察 (Tables 41, 42, 45, Appendices 44, 45, 48)

出産児数が 300 mg/kg 群で低値を示し、それに伴い出生率も低値傾向を示した。なお、性比に変化は認められなかった。

一般状態および外表異常の観察では、被験物質に起因する変化は認められなかった。

8.2.3.2 体重 (Tables 43, 44, Appendices 46, 47, 50)

雌雄の体重および体重増加量とも被験物質投与群と対照群との間に有意な差は認められなかった。

8.2.3.3 剖検 (Table 46, Appendix 49)

哺育 4 日の生存児の剖検および死亡児の剖検では、被験物質に起因する異常所見は認められなかった。

9. 考察および結論

N,N-ジメチル-N-ドデシルグリシンを 10, 60 および 300 mg/kg の用量で SD 系ラット [Crj:CD(SD)IGS] の雌雄に交配前 14 日から交配を経て雄は計 42 日間、雌は妊娠、分娩を経て哺育 4 日まで投与し、反復投与毒性および生殖発生毒性、ならびにそれらの変化の回復性について検討した。

反復投与毒性

死亡が 300 mg/kg の妊娠 20 日に雌 1 例、妊娠 23 日の分娩途中に雌 1 例で認められた。流涎が 300 mg/kg 群の雌雄全例のいずれも投与後症状として認められた。被験物質はウサギの眼粘膜に対し強い刺激性を有することか知られている[3]こと、被験物質投与による神経症状などが認められていないことから、流涎は被験物質の刺激性に起因する変化と考えられる。

病理学検査の結果、被験物質に起因する変化が胃、腎臓および膀胱に認められた。剖検において前胃粘膜の肥厚、黄色化および隆起巣が 300 mg/kg 群の雌雄でみられ、組織学的には扁平上皮過形成、角化亢進、錯角化、び慢性炎症性細胞浸潤、びらんおよび粘膜下織の水腫が同群の雌雄で認められた。その他、腎臓の尿細管上皮の壊死および腎盂上皮の過形成、膀胱の粘膜上皮過形成が 60 および 300 mg/kg 群の雌雄で認められた。

前胃の扁平上皮過形成は、種々の刺激性化学物質の経口投与によって誘発され、角化亢進や炎症性細胞浸潤、水腫を伴うこともあり、投与を中止することにより回復することが報告されている[4]。胃の変化は、上述のように流涎が 300 mg/kg 群の全例で認められていることから、被験物質の刺激性に起因する変化と考えられる。腎臓の尿細管上皮の壊死は多くの薬物によって誘発され、その機序は様々である[4]。壊死は近位尿細管に見られることが多く[5]、本試験での発現部位はそれに一致していた。膀胱の粘膜上皮過形成は、種々の原因による移行上皮の損傷部における再生像として認められる[6]。被験物質は消毒剤に用いられ殺菌力が強力であることが知られている[1]こと、両性界面活性剤のうち市販殺菌消毒剤の代謝についての実験では、高用量投与における排泄は主として腎臓より行われる[7]ことから、腎臓および膀胱の変化は被験物質により誘発されたものと考えられる。

血液生化学検査では、尿素窒素の増加が 300 mg/kg 群の雌雄で認められた。血清尿素は腎機能の指標として用いられており[8]、前述のように腎臓への影響が組織学的にみられていることから、それに伴う増加と考えられる。

これら投与期間で認められた胃、腎臓、膀胱の組織変化および血清尿素窒素の増加は、2 週間の回復期間により消失するか、あるいは変化がみられても病変程度が明らかに軽減し、回復傾向を示しているものと考えられる。

分娩途中で死亡した 300 mg/kg 群の 1 例では、交配前に一過性の変化として鼻周囲および下腹部の汚れ、性周期検査で発情休止期の継続、剖検では前胃粘膜の肥厚、組織学的には、被験物質に起因する前述の変化の他、肺の静脈および肝臓の中心静脈に血栓が認められた。周産期に死亡した動物を組織検査すると、静脈に血栓がみられ、播種性血管内凝固症候群（DIC）を呈することがしばしば認められる。本動物も同様の変化を示していることから、死因として播種性血管内凝固症候群（DIC）の可能性が示唆された。他の死亡動物では、被験物質に起因する前述の変化の他、病理組織学検査では気管に重度の粘膜上皮の壊死と中等度の固有層の炎症性細胞浸潤、肺に中等度のうっ血と軽度の水腫が認められた。また、本死亡動物は死亡前日に流涎が観察されていたことから、流涎の発症と気管・肺の組織学的変化から誤嚥した可能性が考えられ、死亡したものと推察された。

雄の生殖器系への変化として、精巣および精巣上体の小型および精細管萎縮などが認められたが、本系統の動物でしばしば観察される自然発生性の変化と考えられ、さらに用量に関係なくみられていることから、被験物質に起因するものではないと判断した。その他、体重、摂餌量、血液学検査、尿検査（雄）および器官重量では、被験物質に起因する影響は認められなかった。また、詳細な症状観察、機能検査および自発運動量測定でも被験物質の影響はなく、神経症状を示唆する変化は認められなかった。

生殖発生毒性

全出産児死亡が 300 mg/kg 群の雌 1 例の哺育 0 日に認められた。本動物は分娩完了までに 2 日間（妊娠 22 日～24 日）を要し難産を示し、分娩完了の観察時には全出産児が死亡していた。分娩途中の観察においても、授乳、胎盤摂取あるいは児動物を回集するなどの哺育行動が認められなかった。また、妊娠期間の延長および出産児数の減少が 300 mg/kg 群で認められた。300 mg/kg 群の雌では妊娠末期の死亡、分娩途中の死亡、全出産児死亡がみられ、いずれも周産期に集中して認められていることから、妊娠期間の延長や出産児数の減少を招いたものと考えられる。

この他、性周期、交尾率、受胎率、分娩率、黄体数、着床数、着床率および出産率では被験物質に起因する変化は認められなかった。

新生児の検査において、出産児数が 300 mg/kg 群で減少し、それに伴い出生率も低値傾向を示した。生後 4 日の生存率、性比、外表、一般状態、体重および剖検では被験物質に起因する変化は認められなかった。したがって、出産児数の減少がみられたが、次世代の発育へ影響を及ぼすものではないと考えられる。

以上のように、N,N-ジメチル-N-ドデシルグリシンを反復経口投与した結果、一般毒

性学的な主な変化として、300 mg/kg 群で周産期における雌の死亡、雌雄全例に流産がみられ、前胃粘膜の肥厚と組織学的には扁平上皮過形成が認められた。60 および 300 mg/kg 群の雌雄では腎臓の尿細管上皮の壊死および膀胱の粘膜上皮過形成が認められ、加えて血清尿素窒素の高値が 300 mg/kg 群の雌雄で認められた。これら投与期間で認められた変化は 2 週間の回復期間により消失するか、変化がみられても病変程度が軽減し、回復傾向を示しているものと判断された。生殖発生毒性に及ぼす影響として、300 mg/kg 群で全出産児死亡、妊娠期間の延長、出産児数の減少が認められた。

したがって、本試験条件下における反復投与毒性に関する無影響量は雌雄とも 10 mg/kg/day、生殖発生毒性に関する無影響量は雄親動物で 300 mg/kg/day、雌親動物ならびに児動物では 60 mg/kg/day と考えられる。

10. 参考文献

- [1] 13901 の化学商品, 化学工業日報社, 東京, 2001.p 1262-1264.
- [2] 星野信人ら, N,N-ジメチル-N-ドデシルグリシンのラットを用いた経口投与による急性毒性試験, 三菱化学安全科学研究所(試験番号:B032635), 2005..
- [3] 製品安全性データシート, アンヒトール 24B, 花王株式会社, 2003.
- [4] Gopinath C, Prentice DE, Lewis DJ. The alimentary system and pancreas. Stomach. In: Gopinath C, Prentice DE, Lewis DJ, editors. Atlas of experimental toxicological pathology. Lancaster: MTP Press; 1987. p.64-5.
- [5] 渡辺満利, 西川秋佳. 腎臓. 非腫瘍性病変. 尿細管上皮細胞の壊死. In:前川昭彦 責任編集. 毒性病理組織学. 名古屋:日本毒性病理学会:2000. p. 254
- [6] 福島昭治. 膀胱／尿管／尿道. 増殖性および腫瘍性病変. 膀胱. 過形成. In:前川昭彦 責任編集. 毒性病理組織学. 名古屋:日本毒性病理学会:2000. p. 272
- [7] 日本界面活性剤工業界技術委員会, 界面活性剤の安全性および生分解性に関するデータシート集(第4集), 日本界面活性剤工業界, 東京, 1988. p168-170.
- [8] 河合忠, 屋形稔, 伊藤喜久, 異常値の出るメカニズム, 医学書院, 東京, 2001. p119.

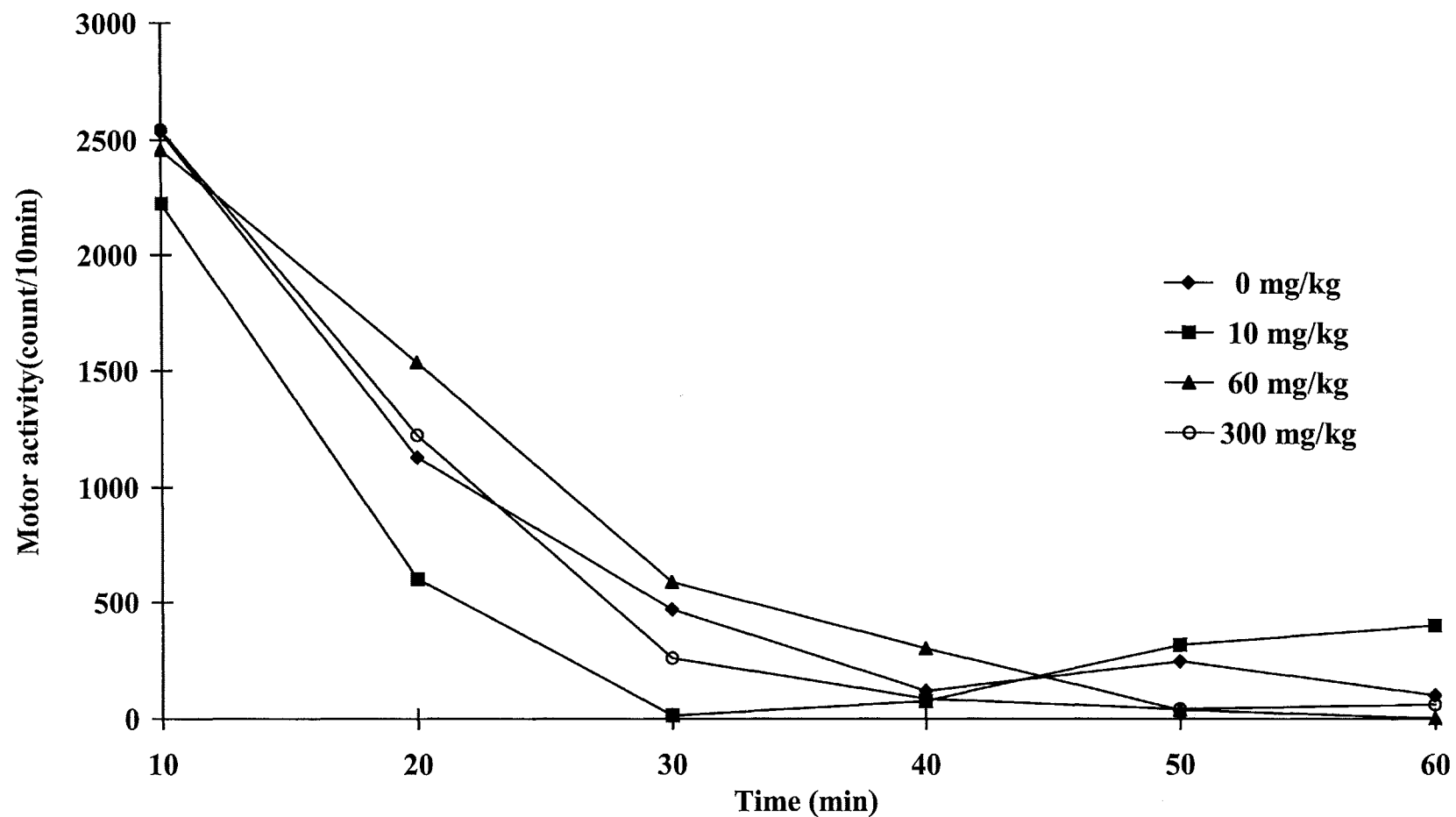


Fig.1 Motor Activity of male rats treated orally with 1-Dodecanaminiumu,N-(carboxymethyl)-N,N-dimethyl-, hydroxide,inner salt in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

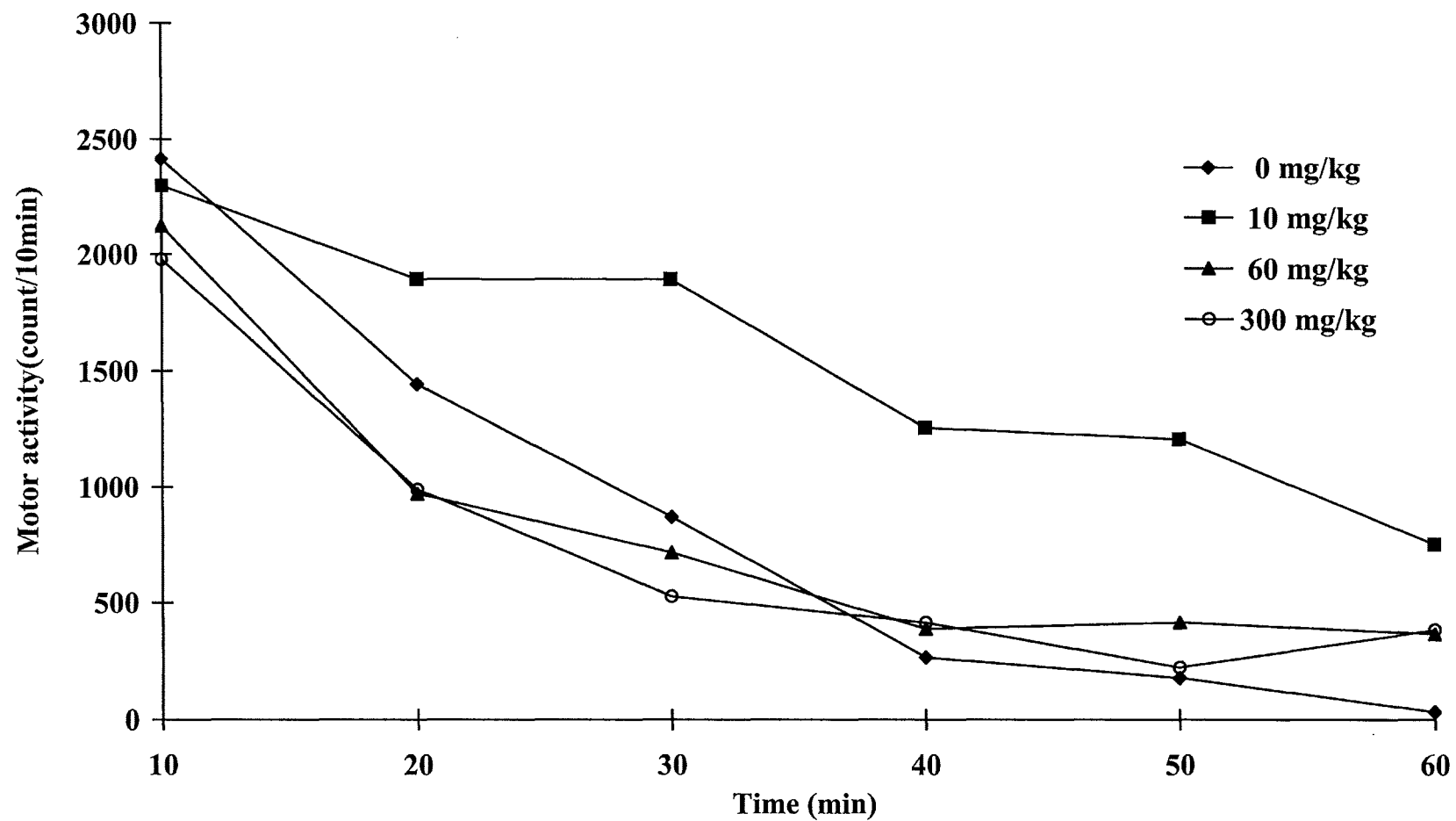


Fig.2 Motor Activity of female rats treated orally with 1-Dodecanaminiumu,N-(carboxymethyl)-N,N-dimethyl-, hydroxyide,inner salt in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

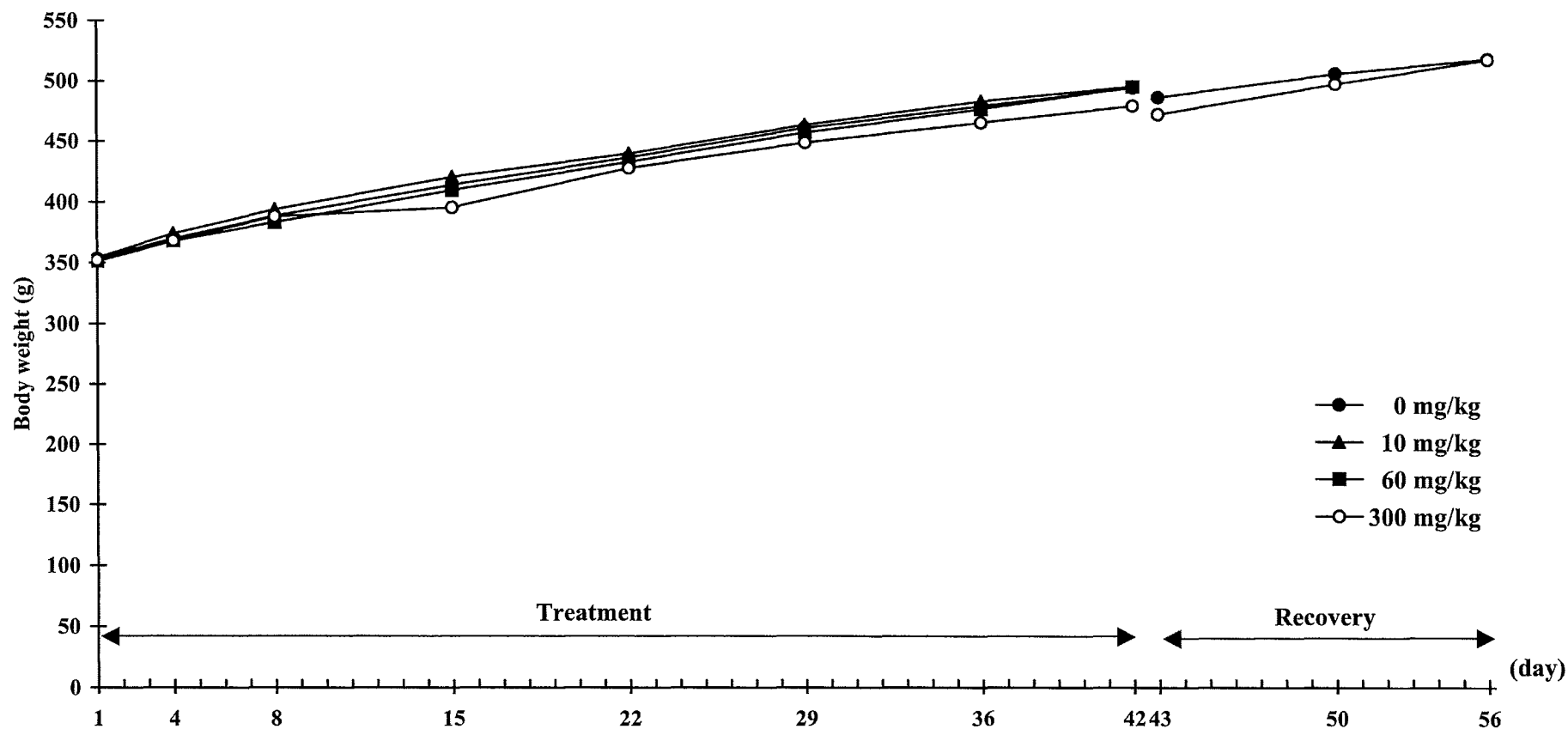


Fig.3 Body weight changes of male rats treated orally with 1-Dodecanaminiumu,N-(carboxymethyl)-N,N-dimethy,hydroxyide,inner salt in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

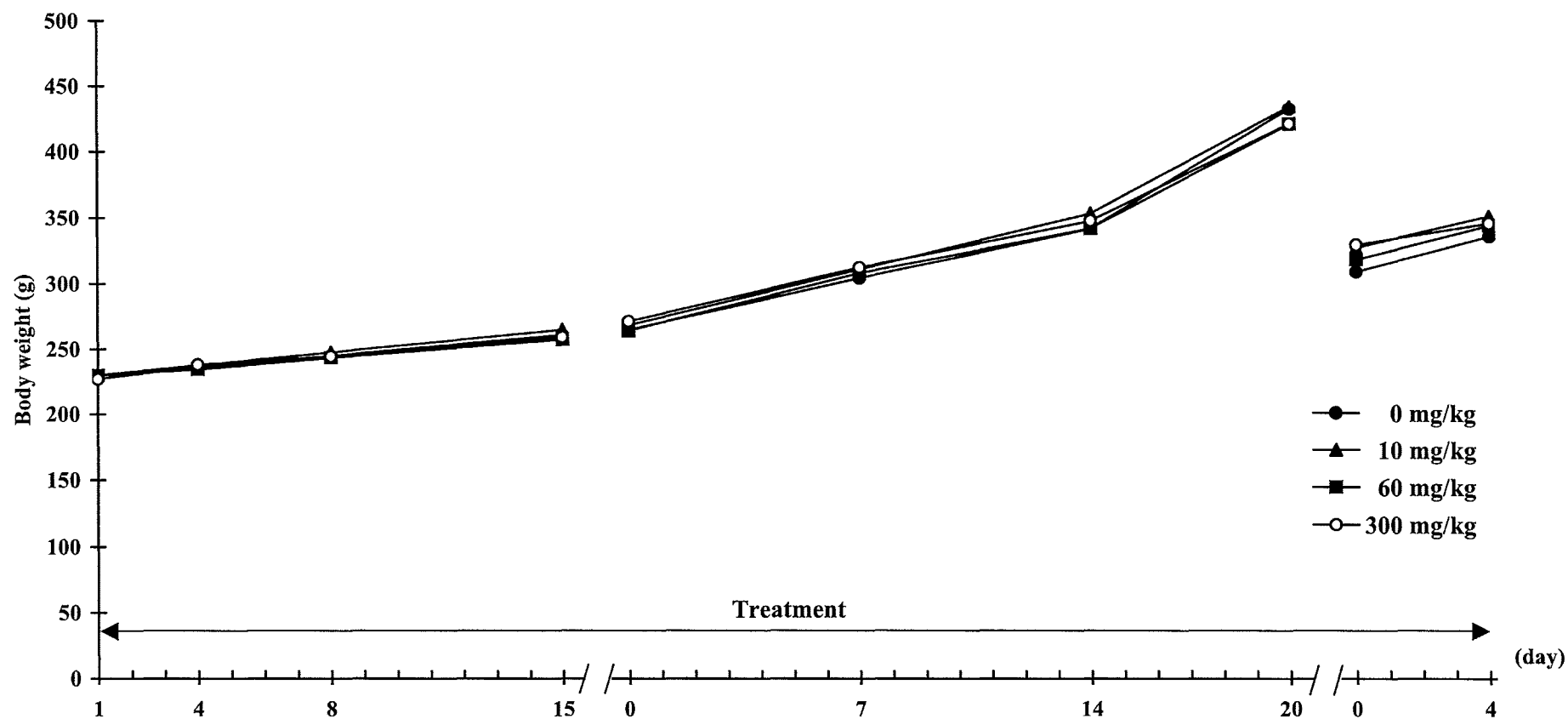


Fig.4 Body weight changes of female rats treated orally with 1-Dodecanaminiumu,N-(carboxymethyl)-N,N-dimethy,hydroxyide,inner salt in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

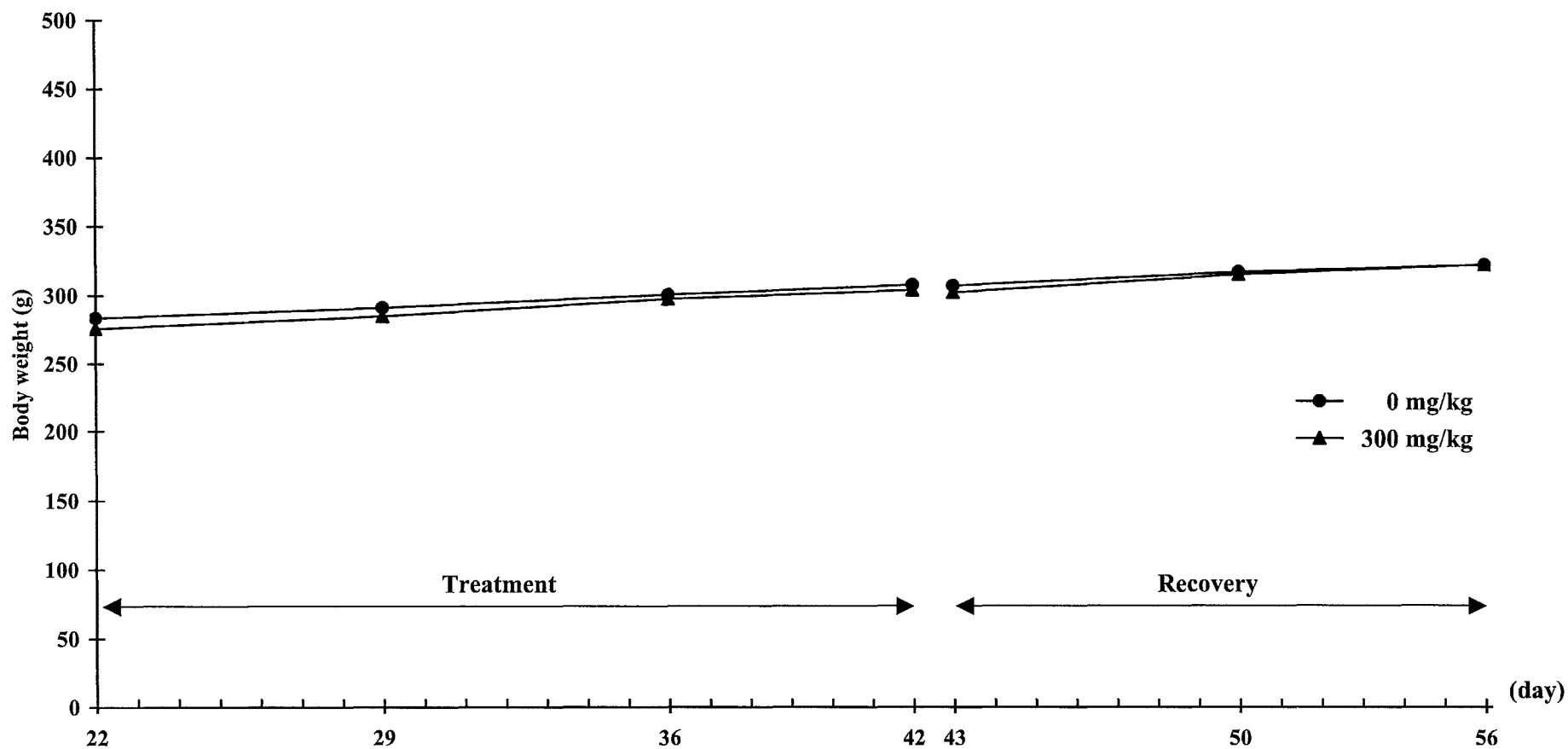


Fig.5 Body weight changes of female rats (satellite animal) treated orally with 1-Dodecanaminiumu,N-(carboxymethyl)-N,N-dimethyl-,hydroxyide,inner salt in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

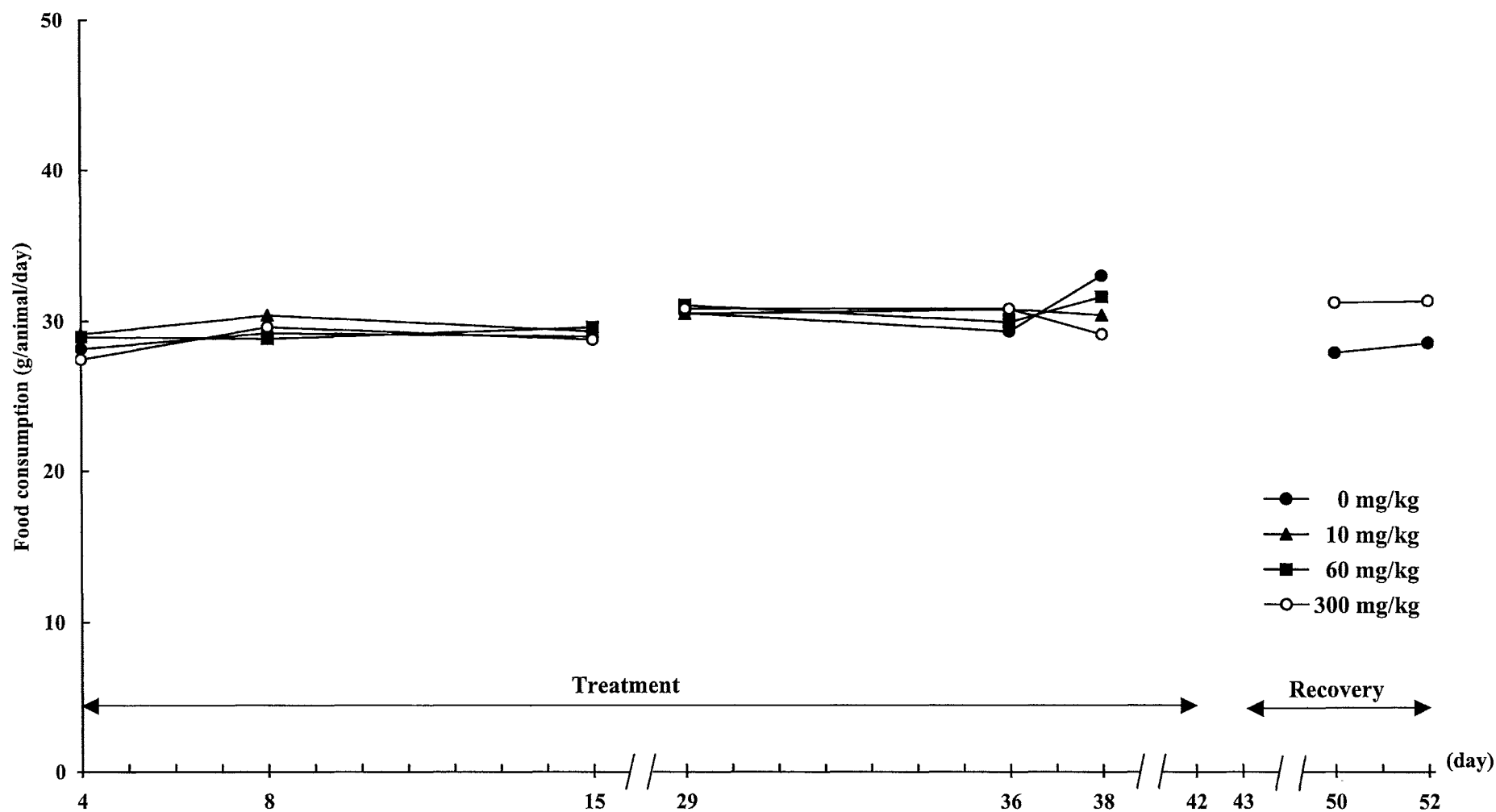


Fig.6 Food consumption of male rats treated orally with 1-Dodecanaminiumu,N-(carboxymethyl)-N,N-dimethy,hydroxyide,inner salt in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

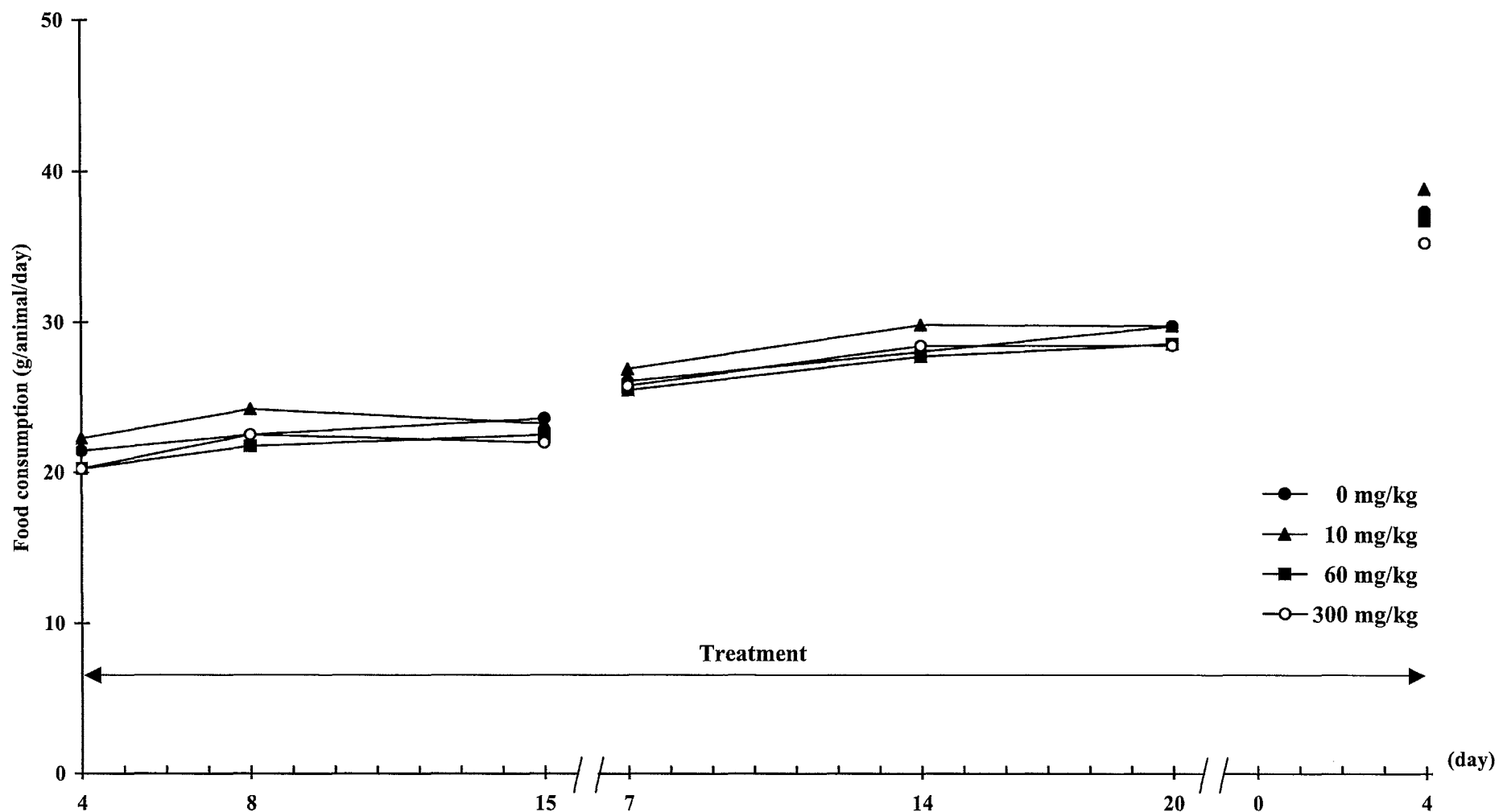


Fig.7 Food consumption of female rats treated orally with 1-Dodecanaminiumu,N-(carboxymethyl)-N,N-dimethy,hydroxyide,inner salt in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

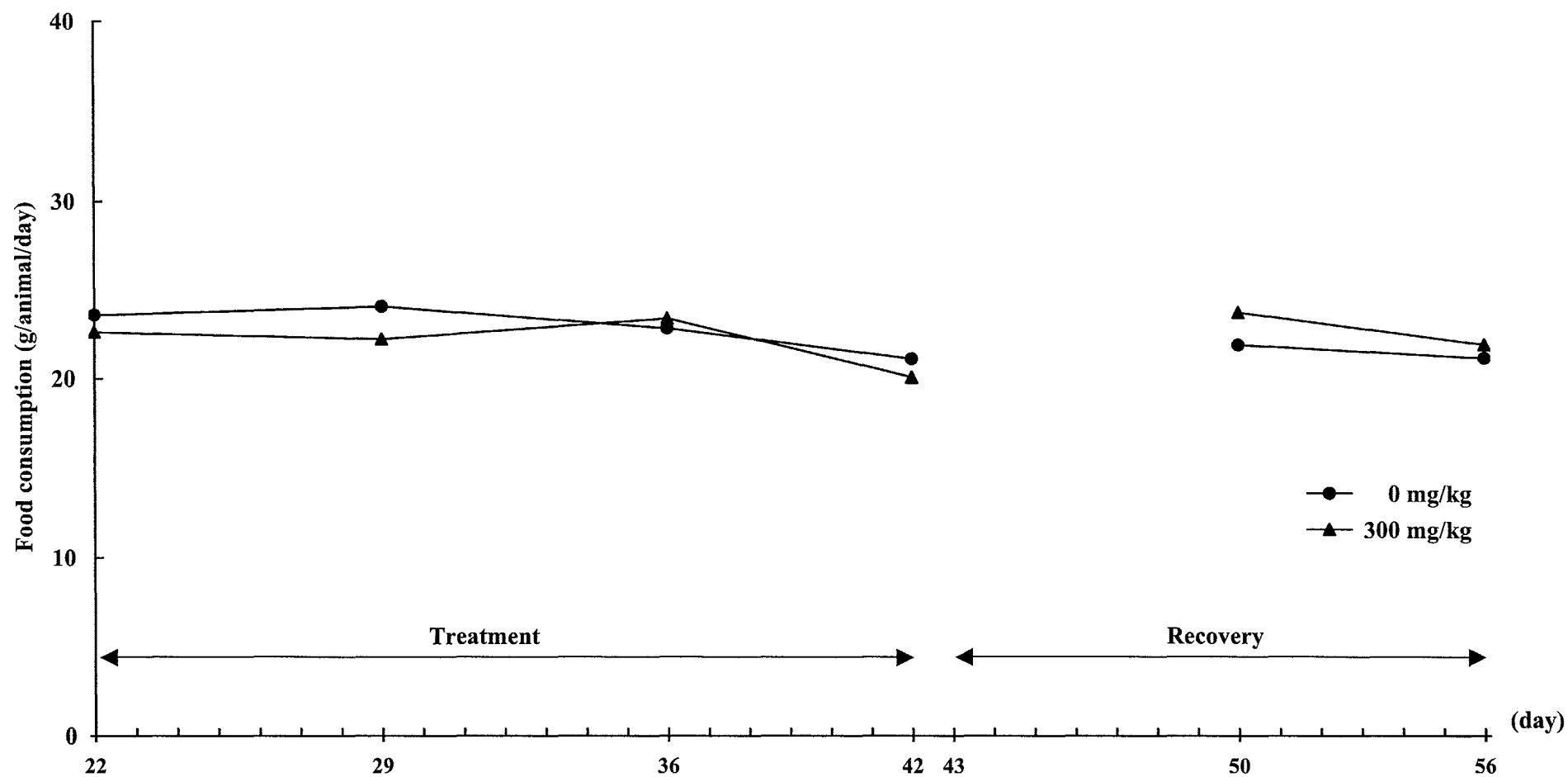


Fig.8 Food consumption of female rats (satellite animal) treated orally with 1-Dodecanaminiumu,N-(carboxymethyl)-N,N-dimethyl-hydroxyide,inner salt in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance Dose(mg/kg)	Findings	Day	1		2		3		4		5		6		7		8		9		10		11		12		13		14		15		16		17		20
		Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20			
Amphitol 0	Number of Animals		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
	No Abnormality		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
Amphitol 10	Number of Animals		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
	No Abnormality		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
Amphitol 60	Number of Animals		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
	No Abnormality		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
Amphitol 300	Number of Animals		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
	No Abnormality		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	8	12	8	12	7	12	8	12	6	12	8	12	7	11	6	11	4	12	5	12	8
	Smudge of perinasal area	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0		
	Salivation		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	4	0	5	0	4	0	6	0	4	0	5	0	5	0	7	0	7	0	4	
		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
		3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	Soiled perineal region	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	
	Loose stool	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;
Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance		Day	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34																	
Dose(mg/kg)	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20																
Amphitol 0	Number of Animals		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12																
	No Abnormality		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12																
Amphitol 10	Number of Animals		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12																
	No Abnormality		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12																
Amphitol 60	Number of Animals		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12																
	No Abnormality		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12																
Amphitol 300	Number of Animals		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12																
	No Abnormality		12	7	12	7	12	7	12	8	12	6	12	9	12	8	12	8	12	10	12	6	12	7	12	7	12	10	12	10	11	9	11	8	11	10
	Smudge of perinasal area	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	Salivation	1	0	5	0	5	0	5	0	4	0	6	0	3	0	3	0	4	0	2	0	6	0	5	0	4	0	2	0	2	0	2	0	3	0	1
		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0		
		3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	Loss of teeth	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1		
	Soiled perineal region	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0		
	Loose stool	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0		

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;
Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance Dose(mg/kg)	Findings	Day Time	35 10	36 20	37 10	38 20	39 10	40 20	41 10	42 20	43 10	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57
Amphitol 0	Number of Animals No Abnormality		12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5
Amphitol 10	Number of Animals No Abnormality		12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12								
Amphitol 60	Number of Animals No Abnormality		12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12								
Amphitol 300	Number of Animals No Abnormality		12 11	12 6	12 11	12 9	12 11	12 7	12 11	12 8	12 11	12 10	12 11	12 10	12 11	12 7	12 11	12 8	5 12	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5
	Smudge of perinasal area	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Salivation	1	0	5	0	2	0	4	0	3	0	1	0	1	0	4	0	4	0	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	Soiled perineal region	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loose stool	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;
Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

Table 2 Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance Dose (mg/kg)	Findings	Day	1		2		3		4		5		6		7		8		9		10		11		12		13		14		15		
		Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	
Amphitol 0	Number of Animals		17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	
	No Abnormality		17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	
Amphitol 10	Number of Animals		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
	No Abnormality		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
Amphitol 60	Number of Animals		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
	No Abnormality		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
Amphitol 300	Number of Animals		17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	
	No Abnormality		17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	10	16	11	17	12	17	4	17	12	17	13	16	10	17	12	17	11
	Smudge of perinasal area	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	
	Salivation	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	0	6	0	5	0	13	0	5	0	4	0	6	0	5	0	6	
	Soiled perineal region	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;
Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

Table 3 Clinical Sign - Summary Female

Test Substance Dose (mg/kg)	Findings	Day Time	16		17		18	
			10	20	10	20	10	20
Amphitol 0	Number of Animals		9	9	6	6	2	2
	No Abnormality		9	9	6	6	2	2
Amphitol 10	Number of Animals		8	8	5	5	2	2
	No Abnormality		8	8	5	5	2	2
Amphitol 60	Number of Animals		9	9	9	9	5	5
	No Abnormality		9	9	9	9	5	5
Amphitol 300	Number of Animals		11	11	9	9	5	5
	No Abnormality		11	8	9	9	5	3
	Salivation	1	0	3	0	0	0	2

+ , Present; 1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe;
 Time 10 , Before dosing; Time 20 , After dosing;

Table 4

Study No. B031636

Clinical Sign (F0 Gestation) - Summary
 Sex : Female Time 10 : Before dosing

Test Substance Dose (mg/kg)	Findings	/Day 0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Amphitol 0	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	5		
	No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	5		
Amphitol 10	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	9		
	No abnormality	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	8		
	Loss of fur	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
Amphitol 60	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	7		
	No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	7		
Amphitol 300	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	11	11	3	1
	No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	11	11	1	1
	Death																					1				
	Soiled perineal region																								1	

Table 4
Table Continued

Study No. B031636.

Clinical Sign (F0 Gestation) - Summary
Sex : Female Time 10 : Before dosing

Test Substance Dose (mg/kg)	Findings	/Day	
		25	26
Amphitol 300	Number of animals No abnormality	1 1	1 1

Table 4
Table Continued

Study No. B031636

Clinical Sign (FO Gestation) - Summary
Sex : Female Time 20 : After dosing

Test Substance Dose (mg/kg)	Findings	/Day 0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Amphitol 0	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	5		
	No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	5		
Amphitol 10	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	9		
	No abnormality	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	8		
	Loss of fur	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
Amphitol 60	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	7		
	No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	7		
Amphitol 300	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	11	11	11	2	1
	No abnormality	10	12	11	10	11	11	10	11	10	11	11	10	10	11	11	8	10	9	8	9	8	6	10	1	0
	Salivation	2		1	2	1	1	2	1	2	1	1	2	2	1	1	4	2	3	4	3	3	5	1	1	1
	Soiled perineal region																							1		

Table 4
Table Continued

Study No. B031636

Clinical Sign (F0 Gestation) - Summary
Sex : Female Time 20 : After dosing

Test Substance Dose (mg/kg)	Findings	/Day 25
Amphitol 300	Number of animals No abnormality	1 1

Table 5

Study No. B031636

Clinical Sign (F0 Lactation) - Summary
 Sex : Female Time 10 : Before dosing

Test Substance Dose (mg/kg)	Findings	/Day					
		0	1	2	3	4	5
Amphitol 0	Number of animals	12	12	12	12	12	12
	No abnormality	12	12	12	12	12	12
Amphitol 10	Number of animals	12	12	12	12	12	12
	No abnormality	11	11	11	11	11	11
	Loss of fur	1	1	1	1	1	1
Amphitol 60	Number of animals	12	12	12	12	12	12
	No abnormality	12	12	12	12	12	12
Amphitol 300	Number of animals	9	8	8	8	8	8
	No abnormality	8	8	8	8	8	8
	Total litter loss	1					
	Soiled perineal region	1					

Table 5
Table Continued

Study No. B031636

Clinical Sign (F0 Lactation) - Summary
Sex : Female Time 20 : After dosing

Test Substance Dose (mg/kg)	Findings	/Day				
		0	1	2	3	4
Amphitol 0	Number of animals	12	12	12	12	12
	No abnormality	12	12	12	12	12
Amphitol 10	Number of animals	12	12	12	12	12
	No abnormality	11	11	11	11	11
	Loss of fur	1	1	1	1	1
Amphitol 60	Number of animals	12	12	12	12	12
	No abnormality	12	12	12	12	12
Amphitol 300	Number of animals	8	8	8	8	8
	No abnormality	7	3	4	4	4
	Salivation	1	5	4	4	4

Table 6 Clinical Sign - Summary

Female (Satellite animal)

Test Substance Dose(mg/kg)	Findings	Day	16		17		18		19		20		21		22		23		24		25		26		27		28		29		30		31		32	
		Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20		
Amphitol 0	Number of Animals		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
	No Abnormality		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
Amphitol 300	Number of Animals		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
	No Abnormality		5	5	5	4	5	5	5	5	5	4	5	3	5	2	5	3	5	5	5	5	5	4	5	2	5	5	5	2	5	4	5	3	5	3
	Salivation	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	2	0	3	0	2	0	0	0	0	0	1	0	3	0	0	0	3	0	1	0	2	0	2

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;
 Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

Table 6 Clinical Sign - Summary

Female (Satellite animal)

Test Substance Dose (mg/kg)	Findings	Day Time	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56
			10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
Amphitol 0	Number of Animals		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No Abnormality		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Amphitol 300	Number of Animals		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No Abnormality		5	2	5	4	5	4	5	5	5	4	5	2	5	4	5	3	5	2	4	4	5	5	5	5
	Salivation	1	0	3	0	1	0	1	0	0	0	1	0	3	0	1	0	2	0	3	1	1	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;
 Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

Table 6

Clinical Sign - Summary

Female (Satellite animal)

Test Substance Dose(mg/kg)	Findings	Day Time	57
Amphitol	Number of Animals		5
0	No Abnormality		5
Amphitol	Number of Animals		5
300	No Abnormality		5
	Salivation	1	0
+ , Present; 1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe;			

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week -1)

Sex:	Male				Female				
Test Substance:	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	
Dose (mg/kg):	0	10	60	300	0	10	60	300	
Number of Animals:	12	12	12	12	17	12	12	17	
Home cage observations	(Criteria)								
Tremor	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Clonic convulsion	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Tonic convulsion	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0
Breathing	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0
Hand-held observations									
Reactivity on removal from the cage	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	12	12	12	12	17	12	12	17
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0
	6	0	0	0	0	0	0	0	0

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week -1)

Items	Sex:	Test Substance: Dose (mg/kg): Number of Animals:	Male				Female			
			Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol
			0	10	60	300	0	10	60	300
			12	12	12	12	17	12	12	17
Hand-held observations		(Criteria)								
Reactivity to handling	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		12	12	12	12	17	12	12	17
	3		0	0	0	0	0	0	0	0
	4		0	0	0	0	0	0	0	0
Aggression	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	P		0	0	0	0	0	0	0	0
Trauma	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	P		0	0	0	0	0	0	0	0
Color of skin	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		0	0	0	0	0	0	0	0
Soiled fur	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	P		0	0	0	0	0	0	0	0
Exophthalmos	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	P		0	0	0	0	0	0	0	0
Palpebral closure	1		12	12	12	12	17	12	12	17
	2		0	0	0	0	0	0	0	0
	3		0	0	0	0	0	0	0	0
	4		0	0	0	0	0	0	0	0
Color of conjunctiva	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		0	0	0	0	0	0	0	0
Secretion	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		0	0	0	0	0	0	0	0

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week -1)

Items	Sex:	Male				Female			
		Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol
	Test Substance:	0	10	60	300	0	10	60	300
	Dose (mg/kg):	0	10	60	300	0	10	60	300
	Number of Animals:	12	12	12	12	17	12	12	17
Hand-held observations	(Criteria)								
Lacrimation	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Salivation	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Piloerection	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	P	0	0	0	0	0	0	0	0
Pupil size	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Open field observations									
Rearing	Mean	6.5	7.5	10.4	9.5	15.5	11.6	13.2	10.4
	S.D.	3.4	3.9	4.4	6.1	4.4	4.2	4.9	2.8
Arousal	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	12	12	12	12	17	12	12	17
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0
Urination	N	8	12	7	9	16	7	9	14
	P	4	0	5	3	1	5	3	3

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week -1)

Items	Sex:	Male				Female			
		Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol
	Test Substance:	0	10	60	300	0	10	60	300
	Dose (mg/kg):	0	10	60	300	0	10	60	300
	Number of Animals:	12	12	12	12	17	12	12	17
Open field observations	(Criteria)								
Defecation	N	4	11	5	5	16	10	10	16
	P	8	1	7	7	1	2	2	1
Posture, body position	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0
Breathing	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0
Co-ordination movement	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	P	0	0	0	0	0	0	0	0
Gait	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0
	6	0	0	0	0	0	0	0	0
	7	0	0	0	0	0	0	0	0
Tremor	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week -1)

Items	Sex:		Male				Female			
	Test Substance:		Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol
	Dose (mg/kg):		0	10	60	300	0	10	60	300
	Number of Animals:		12	12	12	12	17	12	12	17
Open field observations	(Criteria)									
Clonic convulsion	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		0	0	0	0	0	0	0	0
Tonic convulsion	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		0	0	0	0	0	0	0	0
	3		0	0	0	0	0	0	0	0
	4		0	0	0	0	0	0	0	0
	5		0	0	0	0	0	0	0	0
Stereotypy	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	P		0	0	0	0	0	0	0	0
Bizarre behaviour	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	P		0	0	0	0	0	0	0	0

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 1)

Sex:		Male				Female			
Items	Test Substance:	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol
	Dose (mg/kg):	0	10	60	300	0	10	60	300
	Number of Animals:	12	12	12	12	17	12	12	17
Home cage observations		(Criteria)							
Tremor	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Clonic convulsion	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Tonic convulsion	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0
Breathing	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0
Hand-held observations									
Reactivity on removal from the cage	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	12	12	12	12	17	12	12	17
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0
	6	0	0	0	0	0	0	0	0

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 1)

Detailed Clinical Observations			Male				Female			
Items	Sex:	Test Substance:	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol
		Dose (mg/kg):	0	10	60	300	0	10	60	300
		Number of Animals:	12	12	12	12	17	12	12	17
Hand-held observations		(Criteria)								
Reactivity to handling	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		12	12	12	12	17	12	12	17
	3		0	0	0	0	0	0	0	0
	4		0	0	0	0	0	0	0	0
Aggression	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	P		0	0	0	0	0	0	0	0
Trauma	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	P		0	0	0	0	0	0	0	0
Color of skin	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		0	0	0	0	0	0	0	0
Soiled fur	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	P		0	0	0	0	0	0	0	0
Exophthalmos	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	P		0	0	0	0	0	0	0	0
Palpebral closure	1		12	12	12	12	17	12	12	17
	2		0	0	0	0	0	0	0	0
	3		0	0	0	0	0	0	0	0
	4		0	0	0	0	0	0	0	0
Color of conjunctiva	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		0	0	0	0	0	0	0	0
Secretion	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		0	0	0	0	0	0	0	0

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 1)

Items	Sex:	Male				Female			
	Test Substance:	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol
	Dose (mg/kg):	0	10	60	300	0	10	60	300
	Number of Animals:	12	12	12	12	17	12	12	17
Hand-held observations		(Criteria)							
Lacrimation	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Salivation	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Piloerection	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	P	0	0	0	0	0	0	0	0
Pupil size	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Open field observations									
Rearing	Mean	1.2	2.6	4.8	5.1	10.4	12.0	6.7	5.8
	S. D.	1.8	3.1	4.4	4.7	4.3	5.3	4.9	3.6
Arousal	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	12	12	12	12	17	12	12	17
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0
Urination	N	12	12	9	8	17	12	10	14
	P	0	0	3	4	0	0	2	3

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 1)

Items	Sex:		Male				Female			
	Test Substance:		Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol
	Dose (mg/kg):		0	10	60	300	0	10	60	300
	Number of Animals:		12	12	12	12	17	12	12	17
Open field observations	(Criteria)									
Defecation	N		7	10	5	3	17	12	11	17
	P		5	2	7	9	0	0	1	0
Posture, body position	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		0	0	0	0	0	0	0	0
	3		0	0	0	0	0	0	0	0
	4		0	0	0	0	0	0	0	0
	5		0	0	0	0	0	0	0	0
Breathing	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		0	0	0	0	0	0	0	0
	3		0	0	0	0	0	0	0	0
	4		0	0	0	0	0	0	0	0
	5		0	0	0	0	0	0	0	0
Co-ordination movement	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	P		0	0	0	0	0	0	0	0
Gait	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		0	0	0	0	0	0	0	0
	3		0	0	0	0	0	0	0	0
	4		0	0	0	0	0	0	0	0
	5		0	0	0	0	0	0	0	0
	6		0	0	0	0	0	0	0	0
	7		0	0	0	0	0	0	0	0
Tremor	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		0	0	0	0	0	0	0	0

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 1)

Items	Sex:		Male				Female			
	Test Substance:		Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol
	Dose (mg/kg):		0	10	60	300	0	10	60	300
	Number of Animals:		12	12	12	12	17	12	12	17
Open field observations	(Criteria)									
Clonic convulsion	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		0	0	0	0	0	0	0	0
Tonic convulsion	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		0	0	0	0	0	0	0	0
	3		0	0	0	0	0	0	0	0
	4		0	0	0	0	0	0	0	0
	5		0	0	0	0	0	0	0	0
Stereotypy	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	P		0	0	0	0	0	0	0	0
Bizarre behaviour	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	P		0	0	0	0	0	0	0	0

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 2)

Items	Sex:		Male				Female			
	Test Substance:		Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	
	Dose (mg/kg):		0	10	60	300	0	10	60	300
	Number of Animals:		12	12	12	12	17	12	12	17
Home cage observations		(Criteria)								
Tremor	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		0	0	0	0	0	0	0	0
Clonic convulsion	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		0	0	0	0	0	0	0	0
Tonic convulsion	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		0	0	0	0	0	0	0	0
	3		0	0	0	0	0	0	0	0
	4		0	0	0	0	0	0	0	0
	5		0	0	0	0	0	0	0	0
Breathing	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		0	0	0	0	0	0	0	0
	3		0	0	0	0	0	0	0	0
	4		0	0	0	0	0	0	0	0
	5		0	0	0	0	0	0	0	0
Hand-held observations										
Reactivity on removal from the cage	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		12	12	12	12	17	12	12	17
	3		0	0	0	0	0	0	0	0
	4		0	0	0	0	0	0	0	0
	5		0	0	0	0	0	0	0	0
	6		0	0	0	0	0	0	0	0

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 2)

Items	Sex:		Male				Female			
	Test Substance:		Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol
	Dose (mg/kg):		0	10	60	300	0	10	60	300
	Number of Animals:		12	12	12	12	17	12	12	17
Hand-held observations	(Criteria)									
Reactivity to handling	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		12	12	12	12	17	12	12	17
	3		0	0	0	0	0	0	0	0
	4		0	0	0	0	0	0	0	0
Aggression	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	P		0	0	0	0	0	0	0	0
Trauma	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	P		0	0	0	0	0	0	0	0
Color of skin	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		0	0	0	0	0	0	0	0
Soiled fur	N		12	12	12	11	17	12	12	17
	P		0	0	0	1	0	0	0	0
Exophthalmos	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	P		0	0	0	0	0	0	0	0
Palpebral closure	1		12	12	12	12	17	12	12	17
	2		0	0	0	0	0	0	0	0
	3		0	0	0	0	0	0	0	0
	4		0	0	0	0	0	0	0	0
Color of conjunctiva	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		0	0	0	0	0	0	0	0
Secretion	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		0	0	0	0	0	0	0	0

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 2)

Sex:		Male				Female			
Items	Test Substance:	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol
	Dose (mg/kg):	0	10	60	300	0	10	60	300
	Number of Animals:	12	12	12	12	17	12	12	17
Hand-held observations		(Criteria)							
Lacrimation	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Salivation	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Piloerection	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	P	0	0	0	0	0	0	0	0
Pupil size	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Open field observations									
Rearing	Mean	4.0	4.3	3.3	4.8	9.8	11.0	11.5	9.5
	S. D.	2.8	4.0	3.4	4.2	5.8	5.0	7.0	4.4
Arousal	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	12	12	12	12	17	12	12	17
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0
Urination	N	9	12	6	5	17	12	12	13
	P	3	0	6	7	0	0	0	4

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 2)

Items	Sex:	Male				Female			
		Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol
		0	10	60	300	0	10	60	300
		12	12	12	12	17	12	12	17
Open field observations	(Criteria)								
Defecation	N	8	10	6	6	17	12	12	17
	P	4	2	6	6	0	0	0	0
Posture, body position	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0
Breathing	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0
Co-ordination movement	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	P	0	0	0	0	0	0	0	0
Gait	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0
	6	0	0	0	0	0	0	0	0
	7	0	0	0	0	0	0	0	0
Tremor	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 2)

Items	Sex:		Male				Female			
	Test Substance:		Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol
	Dose (mg/kg):		0	10	60	300	0	10	60	300
	Number of Animals:		12	12	12	12	17	12	12	17
Open field observations	(Criteria)									
Clonic convulsion	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		0	0	0	0	0	0	0	0
Tonic convulsion	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		0	0	0	0	0	0	0	0
	3		0	0	0	0	0	0	0	0
	4		0	0	0	0	0	0	0	0
	5		0	0	0	0	0	0	0	0
Stereotypy	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	P		0	0	0	0	0	0	0	0
Bizarre behaviour	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	P		0	0	0	0	0	0	0	0

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 3)

Items	Sex:	Male				Female			
	Test Substance:	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol
	Dose (mg/kg):	0	10	60	300	0	10	60	300
	Number of Animals:	12	12	12	12	17	12	12	17
Home cage observations		(Criteria)							
Tremor	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Clonic convulsion	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Tonic convulsion	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0
Breathing	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0
Hand-held observations									
Reactivity on removal from the cage	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	12	12	12	12	17	12	12	17
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0
	6	0	0	0	0	0	0	0	0

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 3)

Items	Sex:	Test Substance: Dose (mg/kg): Number of Animals:	Male				Female			
			Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol
			0	10	60	300	0	10	60	300
			12	12	12	12	17	12	12	17
Hand-held observations		(Criteria)								
Reactivity to handling	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		12	12	12	12	17	12	12	17
	3		0	0	0	0	0	0	0	0
	4		0	0	0	0	0	0	0	0
Aggression	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	P		0	0	0	0	0	0	0	0
Trauma	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	P		0	0	0	0	0	0	0	0
Color of skin	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		0	0	0	0	0	0	0	0
Soiled fur	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	P		0	0	0	0	0	0	0	0
Exophthalmos	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	P		0	0	0	0	0	0	0	0
Palpebral closure	1		12	12	12	12	17	12	12	17
	2		0	0	0	0	0	0	0	0
	3		0	0	0	0	0	0	0	0
	4		0	0	0	0	0	0	0	0
Color of conjunctiva	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		0	0	0	0	0	0	0	0
Secretion	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		0	0	0	0	0	0	0	0

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 3)

Items	Sex:	Male				Female			
		Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol
	Test Substance:	0	10	60	300	0	10	60	300
	Dose (mg/kg):	0	10	60	300	0	10	60	300
	Number of Animals:	12	12	12	12	17	12	12	17
Hand-held observations	(Criteria)								
Lacrimation	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Salivation	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Piloerection	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	P	0	0	0	0	0	0	0	0
Pupil size	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Open field observations									
Rearing	Mean	2.7	3.0	3.4	3.7	5.9	7.2	5.4	7.1
	S.D.	1.5	3.0	3.4	5.7	3.6	4.8	4.0	5.2
Arousal	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	12	12	12	12	17	12	12	17
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0
Urination	N	10	10	10	9	12	10	10	15
	P	2	2	2	3	5	2	2	2

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 3)

Items	Sex:	Male				Female			
		Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol
		0	10	60	300	0	10	60	300
		12	12	12	12	17	12	12	17
Open field observations	(Criteria)								
Defecation	N	8	8	8	4	17	12	11	17
	P	4	4	4	8	0	0	1	0
Posture, body position	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0
Breathing	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0
Co-ordination movement	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	P	0	0	0	0	0	0	0	0
Gait	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0
	6	0	0	0	0	0	0	0	0
	7	0	0	0	0	0	0	0	0
Tremor	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 3)

Items	Sex:		Male				Female			
	Test Substance:		Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol
	Dose (mg/kg):		0	10	60	300	0	10	60	300
	Number of Animals:		12	12	12	12	17	12	12	17
Open field observations	(Criteria)									
Clonic convulsion	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		0	0	0	0	0	0	0	0
Tonic convulsion	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		0	0	0	0	0	0	0	0
	3		0	0	0	0	0	0	0	0
	4		0	0	0	0	0	0	0	0
	5		0	0	0	0	0	0	0	0
Stereotypy	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	P		0	0	0	0	0	0	0	0
Bizarre behaviour	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	P		0	0	0	0	0	0	0	0

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 4)

Items	Sex:	Male				Female			
	Test Substance:	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol
	Dose (mg/kg):	0	10	60	300	0	10	60	300
	Number of Animals:	12	12	12	12	17	12	12	17
Home cage observations		(Criteria)							
Tremor	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Clonic convulsion	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Tonic convulsion	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0
Breathing	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0
Hand-held observations									
Reactivity on removal from the cage	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	12	12	12	12	17	12	12	17
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0
	6	0	0	0	0	0	0	0	0

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 4)

Sex:		Male				Female			
Items	Test Substance:	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol
	Dose (mg/kg):	0	10	60	300	0	10	60	300
	Number of Animals:	12	12	12	12	17	12	12	17
Hand-held observations	(Criteria)								
Reactivity to handling	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	12	12	12	12	17	12	12	17
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
Aggression	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	P	0	0	0	0	0	0	0	0
Trauma	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	P	0	0	0	0	0	0	0	0
Color of skin	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Soiled fur	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	P	0	0	0	0	0	0	0	0
Exophthalmos	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	P	0	0	0	0	0	0	0	0
Palpebral closure	1	12	12	12	12	17	12	12	17
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
Color of conjunctiva	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Secretion	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 4)

Sex:		Male				Female			
Items	Test Substance:	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol
	Dose (mg/kg):	0	10	60	300	0	10	60	300
	Number of Animals:	12	12	12	12	17	12	12	17
Hand-held observations		(Criteria)							
Lacrimation	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Salivation	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Piloerection	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	P	0	0	0	0	0	0	0	0
Pupil size	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Open field observations									
Rearing	Mean	4.3	6.8	3.9	2.1	6.6	6.7	7.0	6.8
	S.D.	2.6	7.1	4.8	2.5	4.4	3.3	4.0	4.5
Arousal	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	12	12	12	12	17	12	12	17
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0
Urination	N	10	12	6	6	14	10	11	15
	P	2	0	6	6	3	2	1	2

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 4)

Items	Sex:	Male				Female			
		Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol
	Test Substance:	0	10	60	300	0	10	60	300
	Dose (mg/kg):	0	10	60	300	0	10	60	300
	Number of Animals:	12	12	12	12	17	12	12	17
Open field observations	(Criteria)								
Defecation	N	8	11	8	6	17	12	12	17
	P	4	1	4	6	0	0	0	0
Posture, body position	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0
Breathing	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0
Co-ordination movement	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	P	0	0	0	0	0	0	0	0
Gait	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0
	6	0	0	0	0	0	0	0	0
	7	0	0	0	0	0	0	0	0
Tremor	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 4)

Sex:		Male				Female			
Items	Test Substance:	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol
	Dose (mg/kg):	0	10	60	300	0	10	60	300
	Number of Animals:	12	12	12	12	17	12	12	17
Open field observations		(Criteria)							
Clonic convulsion	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Tonic convulsion	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0
Stereotypy	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	P	0	0	0	0	0	0	0	0
Bizarre behaviour	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	P	0	0	0	0	0	0	0	0

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 5)

Sex:		Male				Female			
Items	Test Substance:	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol
	Dose (mg/kg):	0	10	60	300	0	10	60	300
	Number of Animals:	12	12	12	12	17	12	12	17
Home cage observations		(Criteria)							
Tremor	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Clonic convulsion	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Tonic convulsion	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0
Breathing	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0
Hand-held observations									
Reactivity on removal from the cage	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	12	12	12	12	17	12	12	17
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0
	6	0	0	0	0	0	0	0	0

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 5)

Sex:		Male				Female			
Items	Test Substance:	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol
	Dose (mg/kg):	0	10	60	300	0	10	60	300
	Number of Animals:	12	12	12	12	17	12	12	17
Hand-held observations	(Criteria)								
Reactivity to handling	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	12	12	12	12	17	12	12	17
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
Aggression	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	P	0	0	0	0	0	0	0	0
Trauma	N	12	12	12	11	17	12	12	17
	P	0	0	0	1	0	0	0	0
Color of skin	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Soiled fur	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	P	0	0	0	0	0	0	0	0
Exophthalmos	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	P	0	0	0	0	0	0	0	0
Palpebral closure	1	12	12	12	12	17	12	12	17
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
Color of conjunctiva	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Secretion	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 5)

Items	Sex:	Male				Female			
		Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol
	Test Substance:	0	10	60	300	0	10	60	300
	Dose (mg/kg):	0	10	60	300	0	10	60	300
	Number of Animals:	12	12	12	12	17	12	12	17
Hand-held observations	(Criteria)								
Lacrimation	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Salivation	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Piloerection	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	P	0	0	0	0	0	0	0	0
Pupil size	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Open field observations									
Rearing	Mean	6.5	7.0	4.2	2.8	3.6	5.0	4.3	5.6
	S.D.	4.2	5.9	4.4	3.9	2.7	3.5	2.1	3.9
Arousal	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	12	12	12	12	17	12	12	17
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0
Urination	N	7	10	9	7	14	10	10	16
	P	5	2	3	5	3	2	2	1

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 5)

Items	Sex:	Male				Female			
		Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol
	Test Substance:	0	10	60	300	0	10	60	300
	Dose (mg/kg):	0	10	60	300	0	10	60	300
	Number of Animals:	12	12	12	12	17	12	12	17
Open field observations	(Criteria)								
Defecation	N	9	10	7	5	17	12	12	17
	P	3	2	5	7	0	0	0	0
Posture, body position	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0
Breathing	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0
Co-ordination movement	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	P	0	0	0	0	0	0	0	0
Gait	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0
	6	0	0	0	0	0	0	0	0
	7	0	0	0	0	0	0	0	0
Tremor	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 5)

Items	Sex:		Male				Female			
	Test Substance:		Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol
	Dose (mg/kg):		0	10	60	300	0	10	60	300
	Number of Animals:		12	12	12	12	17	12	12	17
Open field observations	(Criteria)									
Clonic convulsion	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		0	0	0	0	0	0	0	0
Tonic convulsion	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		0	0	0	0	0	0	0	0
	3		0	0	0	0	0	0	0	0
	4		0	0	0	0	0	0	0	0
	5		0	0	0	0	0	0	0	0
Stereotypy	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	P		0	0	0	0	0	0	0	0
Bizarre behaviour	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	P		0	0	0	0	0	0	0	0

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 6)

Sex:		Male				Female			
Items	Test Substance:	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol
	Dose (mg/kg):	0	10	60	300	0	10	60	300
	Number of Animals:	12	12	12	12	17	12	12	17
Home cage observations		(Criteria)							
Tremor	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Clonic convulsion	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Tonic convulsion	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0
Breathing	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0
Hand-held observations									
Reactivity on removal from the cage	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	12	12	12	12	17	12	12	17
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0
	6	0	0	0	0	0	0	0	0

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 6)

Sex:			Male				Female			
Items	Test Substance:		Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	
	Dose (mg/kg):		0	10	60	300	0	10	60	300
	Number of Animals:		12	12	12	12	17	12	12	17
Hand-held observations	(Criteria)									
Reactivity to handling	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		12	12	12	12	17	12	12	17
	3		0	0	0	0	0	0	0	0
	4		0	0	0	0	0	0	0	0
Aggression	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	P		0	0	0	0	0	0	0	0
Trauma	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	P		0	0	0	0	0	0	0	0
Color of skin	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		0	0	0	0	0	0	0	0
Soiled fur	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	P		0	0	0	0	0	0	0	0
Exophthalmos	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	P		0	0	0	0	0	0	0	0
Palpebral closure	1		12	12	12	12	17	12	12	17
	2		0	0	0	0	0	0	0	0
	3		0	0	0	0	0	0	0	0
	4		0	0	0	0	0	0	0	0
Color of conjunctiva	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		0	0	0	0	0	0	0	0
Secretion	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		0	0	0	0	0	0	0	0

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 6)

Items	Sex:	Male				Female			
		Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol
	Test Substance:	0	10	60	300	0	10	60	300
	Dose (mg/kg):	0	10	60	300	0	10	60	300
	Number of Animals:	12	12	12	12	17	12	12	17
Hand-held observations	(Criteria)								
Lacrimation	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Salivation	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Piloerection	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	P	0	0	0	0	0	0	0	0
Pupil size	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Open field observations									
Rearing	Mean	6.3	9.0	5.3	3.0	9.8	5.3	7.8	7.9
	S.D.	3.7	4.9	3.8	2.3	4.2	2.4	4.3	6.6
Arousal	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	12	12	12	12	17	12	12	17
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0
Urination	N	9	11	11	9	12	11	12	16
	P	3	1	1	3	5	1	0	1

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 6)

Items	Sex:	Male				Female			
		Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol
	Test Substance:	0	10	60	300	0	10	60	300
	Dose (mg/kg):	0	10	60	300	0	10	60	300
	Number of Animals:	12	12	12	12	17	12	12	17
Open field observations	(Criteria)								
Defecation	N	9	11	11	8	17	12	12	17
	P	3	1	1	4	0	0	0	0
Posture, body position	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0
Breathing	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0
Co-ordination movement	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	P	0	0	0	0	0	0	0	0
Gait	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0
	6	0	0	0	0	0	0	0	0
	7	0	0	0	0	0	0	0	0
Tremor	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 6)

Items	Sex: Test Substance: Dose (mg/kg): Number of Animals:	Male				Female			
		Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol
		0	10	60	300	0	10	60	300
		12	12	12	12	17	12	12	17
Open field observations	(Criteria)								
Clonic convulsion	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Tonic convulsion	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0
Stereotypy	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	P	0	0	0	0	0	0	0	0
Bizarre behaviour	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	P	0	0	0	0	0	0	0	0

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 8 Functional Tests - Summary		(Week 6)							
Items	Sex:	Male				Female			
	Test Substance:	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol
	Dose (mg/kg):	0	10	60	300	0	10	60	300
	Number of Animals:	5	5	5	5	5	5	5	5
Sensory reactivity to stimuli	(Criteria)								
Approach response	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	5	5	5	5	5	5	5	5
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0
Touch response	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	5	2	3	4	5	5	5	5
	3	0	3	2	1	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0
Auditory response	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	5	5	5	5	5	5	5	5
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Tail pinch response	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	5	5	5	5	5	5	5	5
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0
Aerial righting reaction	1	5	5	5	5	5	5	5	5
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
Grip strength									
Forelimb grip strength	Mean (g)	1049.6	1046.8	1165.0	1255.0	1033.8	1109.2	1064.6	1033.5
	S.D.	71.5	97.5	168.0	175.2	169.8	140.9	128.6	91.4
Hindlimb grip strength	Mean (g)	509.8	641.0	657.0	633.4	589.4	567.4	610.2	540.3
	S.D.	78.2	122.3	135.2	114.7	107.2	25.5	70.5	53.5

Significantly different from control : *, P<0.05 ; **, P<0.01

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 9 Motor Activity - Summary		(Week 6)						Male
Test Substance	Time:	0-10 min	10-20 min	20-30 min	30-40min	40-50min	50-60min	Total
Dose(mg/kg)	Unit:	Count/10 min	Count/10 min	Count/10 min	Count/10 min	Count/10 min	Count/10 min	Count/1 hr
Amphitol 0	Mean	2536.0	1128.4	468.4	117.0	245.2	99.0	4594.0
	S.D.	247.1	599.7	618.6	112.7	525.5	166.3	1223.8
	n	5	5	5	5	5	5	5
Amphitol 10	Mean	2223.8	601.4	13.6	75.6	315.2	398.8	3628.4
	S.D.	289.3	372.3	20.4	65.5	692.0	882.3	2004.2
	n	5	5	5	5	5	5	5
Amphitol 60	Mean	2456.6	1534.8	587.4	300.6	37.8	2.8	4920.0
	S.D.	265.6	707.1	538.7	514.4	62.9	2.6	1756.0
	n	5	5	5	5	5	5	5
Amphitol 300	Mean	2543.8	1223.8	258.0	85.2	41.8	60.2	4212.8
	S.D.	400.1	947.7	323.8	77.7	35.8	82.3	1641.9
	n	5	5	5	5	5	5	5

Significantly different from control : *, P<0.05 ; **, P<0.01

Table 10 Motor Activity - Summary		(Week 6)		Female				
Test Substance	Time:	0-10 min	10-20 min	20-30 min	30-40min	40-50min	50-60min	Total
Dose(mg/kg)	Unit:	Count/10 min	Count/10 min	Count/10 min	Count/10 min	Count/10 min	Count/10 min	Count/1 hr
Amphitol 0	Mean	2414.0	1442.4	867.6	263.8	177.2	33.2	5198.2
	S.D.	493.7	536.4	722.8	439.6	251.2	34.1	1855.9
	n	5	5	5	5	5	5	5
Amphitol 10	Mean	2296.2	1891.6	1889.4	1253.4	1203.2	748.0	9281.8
	S.D.	281.0	385.0	422.9	740.3	948.3	947.3	3315.6
	n	5	5	5	5	5	5	5
Amphitol 60	Mean	2121.0	969.0	714.2	385.8	413.2	363.8	4967.0
	S.D.	178.3	594.1	690.9	535.0	572.0	608.0	2102.7
	n	5	5	5	5	5	5	5
Amphitol 300	Mean	1978.4	987.0	526.2	411.6	221.2	380.2	4504.6
	S.D.	156.2	530.1	560.7	544.1	335.1	579.7	2059.2
	n	5	5	5	5	5	5	5

Significantly different from control : *, P<0.05 ; **, P<0.01

Table 11 Body Weight - Summary

		Male										
Test Substance	Day	1	4	8	15	22	29	36	42	43	50	56
Dose (mg/kg)												
Amphitol 0	Mean	353.5	369.8	388.6	413.6	435.8	460.2	477.8	492.7	484.8	504.4	516.2
	S. D.	17.2	21.1	26.4	33.4	36.8	42.3	43.9	47.8	19.5	22.2	22.3
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	5	5	5
Amphitol 10	Mean	354.2	374.0	393.9	420.2	439.1	462.7	481.8	493.9			
	S. D.	20.3	19.3	24.0	30.3	32.0	35.4	38.0	39.0			
	n	12	12	12	12	12	12	12	12			
Amphitol 60	Mean	351.2	367.9	383.3	409.3	432.1	456.3	475.3	493.8			
	S. D.	19.0	18.5	21.6	24.8	28.2	33.6	37.8	39.6			
	n	12	12	12	12	12	12	12	12			
Amphitol 300	Mean	352.1	368.1	388.1	395.3	427.2	447.8	464.1	477.8	470.8	495.8	515.8
	S. D.	20.0	22.2	25.5	34.5	26.8	25.5	35.1	35.0	28.3	26.2	30.3
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	5	5	5

Significantly different from control : *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 12 Body Weight - Summary

Female

Test Substance Dose (mg/kg)	Day	1	4	8	15
Amphitol 0	Mean	227.1	236.6	244.8	260.8
	S.D.	10.7	10.8	11.4	11.9
	n	17	17	17	17
Amphitol 10	Mean	230.0	237.6	247.6	264.7
	S.D.	9.4	13.9	16.3	21.1
	n	12	12	12	12
Amphitol 60	Mean	229.8	234.5	243.3	257.2
	S.D.	11.7	12.1	13.2	14.7
	n	12	12	12	12
Amphitol 300	Mean	226.9	238.2	244.4	259.1
	S.D.	13.2	11.0	20.7	19.4
	n	17	17	17	17

Significantly different from control

: *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 13

Study No. B031636

Body Weight (F0 Gestation) - Summary

Unit : g

Test Substance Dose (mg/kg)	/Day	0	7	14	20
Amphitol 0	Mean	264.6	303.7	341.1	431.2
	S. D.	13.0	13.5	11.9	19.7
	n	12	12	12	12
Amphitol 10	Mean	268.1	310.3	352.4	432.8
	S. D.	21.5	22.3	25.1	36.5
	n	12	12	12	12
Amphitol 60	Mean	263.8	307.4	341.3	419.8
	S. D.	15.6	17.6	23.4	36.2
	n	12	12	12	12
Amphitol 300	Mean	271.0	311.7	346.9	419.9
	S. D.	19.1	20.1	26.5	47.7
	n	12	12	12	11
Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.					

Table 14

Study No. B031636

Body Weight (F0 Lactation) - Summary

Unit : g

Test Substance Dose(mg/kg)	/Day	0	4
Amphitol 0	Mean	308.1	334.7
	S. D.	13.7	17.0
	n	12	12
Amphitol 10	Mean	326.5	350.0
	S. D.	36.0	26.2
	n	12	12
Amphitol 60	Mean	317.3	342.9
	S. D.	28.7	23.0
	n	12	12
Amphitol 300	Mean	328.6	344.5
	S. D.	23.0	20.7
	n	9	8

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Study No. B031636
Unit : g

Table 15 Body Weight - Summary Female (Satellite animal)

Test Substance Dose (mg/kg)	Day	22	29	36	42	43	50	56
Amphitol 0	Mean	283.4	290.6	299.8	306.4	305.8	315.4	320.2
	S.D.	13.9	16.0	20.8	17.8	15.8	21.7	22.9
	n	5	5	5	5	5	5	5
Amphitol 300	Mean	275.6	284.4	296.6	302.8	301.0	313.6	320.4
	S.D.	26.7	34.3	33.8	28.9	30.8	36.1	42.0
	n	5	5	5	5	5	5	5

Significantly different from control : *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 16 Accumulative Body Weight Gain - Summary

		Male										
Test Substance	Day	1	4	8	15	22	29	36	42	43	50	56
Dose (mg/kg)												
Amphitol 0	Mean	0.0	16.3	35.1	60.1	82.3	106.7	124.3	139.2	132.6	152.2	164.0
	S.D.	0.0	5.7	11.1	18.5	21.9	28.0	29.8	34.0	12.1	15.3	18.0
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	5	5	5
Amphitol 10	Mean	0.0	19.8	39.8	66.0	84.9	108.5	127.7	139.8			
	S.D.	0.0	4.7	5.9	13.8	16.1	17.8	21.4	23.7			
	n	12	12	12	12	12	12	12	12			
Amphitol 60	Mean	0.0	16.8	32.1	58.2	80.9	105.1	124.2	142.6			
	S.D.	0.0	5.1	6.6	9.3	11.7	17.8	21.6	24.2			
	n	12	12	12	12	12	12	12	12			
Amphitol 300	Mean	0.0	16.0	36.0	43.2	75.1	95.8	112.0	125.7	120.2	145.2	165.2
	S.D.	0.0	4.6	8.5	32.6	16.6	13.0	19.4	19.6	18.7	11.8	12.0
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	5	5	5

Significantly different from control

: *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 17 Accumulative Body Weight Gain - Summary

Female

Test Substance Dose (mg/kg)	Day	1	4	8	15
Amphitol 0	Mean	0.0	9.6	17.8	33.7
	S.D.	0.0	6.3	7.8	9.9
	n	17	17	17	17
Amphitol 10	Mean	0.0	7.6	17.6	34.7
	S.D.	0.0	7.5	10.4	15.1
	n	12	12	12	12
Amphitol 60	Mean	0.0	4.8	13.6	27.4
	S.D.	0.0	3.3	5.9	8.3
	n	12	12	12	12
Amphitol 300	Mean	0.0	11.2	17.4	32.2
	S.D.	0.0	5.5	14.6	12.0
	n	17	17	17	17

Significantly different from control : *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 18

Study No. B031636

Body Weight Gain (F0 Gestation) - Summary
Base : Day 0 of Gestation

Unit : g

Test Substance Dose (mg/kg)	/Day	0	7	14	20
Amphitol 0	Mean	0.0	39.1	76.5	166.6
	S. D.	0.0	5.5	9.5	14.8
	n	12	12	12	12
Amphitol 10	Mean	0.0	42.3	84.3	164.7
	S. D.	0.0	7.0	9.7	24.2
	n	12	12	12	12
Amphitol 60	Mean	0.0	43.6	77.4	156.0
	S. D.	0.0	4.3	9.6	22.7
	n	12	12	12	12
Amphitol 300	Mean	0.0	40.7	75.9	148.6
	S. D.	0.0	3.7	12.5	38.5
	n	12	12	12	11

Significantly different from control : *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 19

Study No. B031636

Body Weight Gain (F0 Lactation) - Summary
 Base : Day 0 of Lactation

Unit : g

Test Substance Dose (mg/kg)	/Day	0	4
Amphitol 0	Mean	0.0	26.6
	S.D.	0.0	15.3
	n	12	12
Amphitol 10	Mean	0.0	23.5
	S.D.	0.0	19.0
	n	12	12
Amphitol 60	Mean	0.0	25.7
	S.D.	0.0	14.4
	n	12	12
Amphitol 300	Mean	0.0	13.4
	S.D.	0.0	8.9
	n	9	8

Significantly different from control

: *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 20

Accumulative Body Weight Gain - Summary

Female (Satellite animal)

Study No. B031636
Unit : g

Test Substance Dose (mg/kg)	Day	22	29	36	42	43	50	56
Amphitol 0	Mean	0.0	7.2	16.4	23.0	22.4	32.0	36.8
	S.D.	0.0	4.9	7.8	4.6	7.4	9.1	11.2
	n	5	5	5	5	5	5	5
Amphitol 300	Mean	0.0	8.8	21.0	27.2	25.4	38.0	44.8
	S.D.	0.0	8.1	8.3	6.4	11.3	10.0	15.3
	n	5	5	5	5	5	5	5

Significantly different from control

: *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 21 Food Consumption - Summary

		Male								
Test Substance Dose (mg/kg)	Day	4	8	15	22	29	36	38	50	52
Amphitol 0	Mean	28.15	29.17	28.92		30.48	29.20	32.92	27.76	28.40
	S.D.	2.87	2.86	2.97		2.90	2.59	2.77	0.80	2.30
	n	12	12	12		12	12	12	5	5
Amphitol 10	Mean	29.12	30.37	29.26		30.43	30.68	30.29*		
	S.D.	1.77	1.73	1.91		2.17	2.52	2.64		
	n	12	12	12		12	12	12		
Amphitol 60	Mean	28.94	28.79	29.53		31.00	29.83	31.50		
	S.D.	2.22	2.03	1.57		1.25	2.41	2.42		
	n	12	12	12		12	12	12		
Amphitol 300	Mean	27.43	29.58	28.71		30.77	30.72	29.00**	31.10**	31.20
	S.D.	2.18	2.23	3.72		2.08	3.05	2.49	1.98	3.15
	n	12	12	12		12	12	12	5	5

Significantly different from control : *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 22 Food Consumption - Summary

Female

Study No. B031636
Unit : g/animal/day

Test Substance Dose (mg/kg)	Day	4	8	15
Amphitol 0	Mean	21.41	22.49	23.55
	S. D.	1.64	1.44	1.45
	n	17	17	17
Amphitol 10	Mean	22.25	24.21	23.21
	S. D.	2.26	2.34	2.28
	n	12	12	12
Amphitol 60	Mean	20.24	21.72	22.46
	S. D.	1.42	1.78	1.79
	n	12	12	12
Amphitol 300	Mean	20.24	22.49	21.92
	S. D.	1.62	3.05	2.49
	n	17	17	17

Significantly different from control : *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 23

Study No. B031636.

Food Consumption (F0 Gestation) - Summary

Unit : g/animal/day

Test Substance Dose(mg/kg)	/Day	7	14	20
Amphitol 0	Mean	26.0	27.9	29.6
	S.D.	1.1	1.7	1.9
	n	12	12	12
Amphitol 10	Mean	26.8	29.7	29.6
	S.D.	2.9	3.0	2.8
	n	12	12	12
Amphitol 60	Mean	25.4	27.6	28.4
	S.D.	1.5	2.3	2.6
	n	12	12	12
Amphitol 300	Mean	25.7	28.3	28.3
	S.D.	1.9	3.0	4.2
	n	12	12	11

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 24

Study No. B031636.

Food Consumption (F0 Lactation) - Summary

Unit : g/animal/day

Test Substance Dose (mg/kg)	/Day	4
Amphitol 0	Mean S. D. n	37.2 5.4 12
Amphitol 10	Mean S. D. n	38.7 9.3 12
Amphitol 60	Mean S. D. n	36.6 4.7 12
Amphitol 300	Mean S. D. n	35.1 4.6 8

Significantly different from control : *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 25 Food Consumption - Summary

Female (Satellite animal)

Study No. B031636
Unit : g/animal/day

Test Substance Dose (mg/kg)	Day	22	29	36	42	50	56
Amphitol 0	Mean	23.56	24.02	22.78	21.04	21.80	21.04
	S.D.	2.31	1.78	2.03	1.85	1.66	1.68
	n	5	5	5	5	5	5
Amphitol 300	Mean	22.60	22.18	23.34	20.02	23.62	21.80
	S.D.	2.90	3.29	1.93	1.78	3.06	3.72
	n	5	5	5	5	5	5

Significantly different from control : *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 26 Hematology - Summary

Male

Test Substance Dose (mg/kg)		Red Blood Cell Count x10E6/ μ L		Hemoglobin conc. g/dL		Hematocrit %		MCV fL		MCH pg		MCHC %		Platelet Count x10E3/ μ L		Reticulocyte Ratio %		PT sec	
		Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57
Amphitol 0	Mean	8.650	8.420	15.50	15.02	46.98	45.72	54.38	54.36	17.94	17.84	33.02	32.86	981.6	1064.2	2.06	2.44	22.50	18.30
	S.D.	0.323	0.319	0.51	0.47	1.60	1.54	2.08	1.96	0.76	0.44	0.43	0.43	34.6	217.9	0.30	0.67	3.29	2.00
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Amphitol 10	Mean	8.332		15.14		45.56		54.68		18.14		33.16		1101.8		2.28		17.94*	
	S.D.	0.243		0.19		0.95		1.15		0.35		0.54		153.2		0.30		1.68	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
Amphitol 60	Mean	8.426		15.36		46.10		54.74		18.24		33.32		995.6		2.80		19.50	
	S.D.	0.397		0.71		2.17		2.29		1.05		0.85		140.4		0.35		2.57	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
Amphitol 300	Mean	8.520	8.598	15.30	15.08	46.46	46.14	54.56	53.72	17.94	17.56	32.92	32.70	1137.4	1055.6	2.34	2.50	17.86*	20.68
	S.D.	0.267	0.299	0.41	0.47	1.55	1.24	1.81	1.59	0.38	0.52	1.02	0.22	44.0	124.9	0.86	0.44	2.40	2.83
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 26 Hematology - Summary

Male

Test Substance		APTT	
Dose (mg/kg)		sec	
		Day 43	Day 57
Amphitol 0	Mean	21.26	20.26
	S.D.	1.18	1.15
	n	5	5
Amphitol 10	Mean	20.24	
	S.D.	1.00	
	n	5	
Amphitol 60	Mean	21.84	
	S.D.	1.67	
	n	5	
Amphitol 300	Mean	19.96	20.76
	S.D.	1.75	1.17
	n	5	5

Significantly different from control

: *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 26

Hematology - Summary

Male

Test Substance Dose(mg/kg)		White Blood Cell Count x10E3/ μ L		Lymphocyte %		Neutrophilic Segmented %		Neutrophilic Band %		Eosinophil %		Basophil %		Monocyte %	
		Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57
Amphitol 0	Mean	10.352	10.000	82.60	84.36	15.20	11.84	0.20	0.00	0.80	1.40	0.00	0.00	1.20	2.40
	S.D.	3.403	3.524	8.26	5.27	7.60	4.31	0.45	0.00	0.84	0.89	0.00	0.00	1.10	1.14
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Amphitol 10	Mean	8.772		83.72		14.26		0.00		0.60		0.00		1.42	
	S.D.	1.252		3.38		3.88		0.00		0.89		0.00		0.94	
	n	5		5		5		5		5		5		5	
Amphitol 60	Mean	9.260		79.16		18.84		0.00		0.80		0.00		1.20	
	S.D.	2.759		15.79		14.14		0.00		0.84		0.00		1.10	
	n	5		5		5		5		5		5		5	
Amphitol 300	Mean	9.792	8.914	78.84	86.74	18.76	10.64	0.40	0.00	1.00	1.20	0.00	0.00	1.00	1.42
	S.D.	1.142	3.208	4.84	4.38	5.50	4.12	0.55	0.00	0.71	0.84	0.00	0.00	1.00	1.18
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 27

Hematology - Summary

Female

Test Substance Dose (mg/kg)		Red Blood Cell Count x10E6/ μ L		Hemoglobin conc. g/dL		Hematocrit %		MCV fL		MCH pg		MCHC %		Platelet Count x10E3/ μ L		Reticulocyte Ratio %		PT sec	
		Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57
Amphitol 0	Mean	6.872	7.936	13.10	14.88	39.42	43.68	57.38	55.04	19.04	18.76	33.20	34.06	1193.4	1142.2	5.78	2.50	17.46	15.76
	S.D.	0.343	0.191	0.62	0.55	1.90	1.39	0.44	2.06	0.11	0.67	0.12	0.47	75.7	125.4	0.97	0.52	0.97	0.54
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Amphitol 10	Mean	6.964		13.36		40.42		58.12		19.22		33.04		1252.2		6.68		17.36	
	S.D.	0.577		0.95		2.91		2.49		0.72		0.32		343.9		1.71		0.76	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
Amphitol 60	Mean	6.890		13.30		39.78		57.78		19.28		33.38		1213.0		6.14		17.24	
	S.D.	0.390		0.70		1.95		1.11		0.42		0.23		67.5		1.31		0.32	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
Amphitol 300	Mean	6.600	7.764	12.88	14.62	38.58	43.28	58.50	55.76	19.50	18.84	33.38	33.78	1262.4	1014.6	5.96	2.46	17.24	15.68
	S.D.	0.314	0.355	0.40	0.13	1.13	1.57	1.69	1.48	0.44	0.72	0.31	1.16	238.0	77.8	1.44	0.27	0.67	0.30
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

Significantly different from control

: *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 27 Hematology - Summary

Female

Test Substance		APTT	
Dose (mg/kg)		sec	
		Day 43	Day 57
Amphitol 0	Mean	16.44	16.56
	S.D.	1.48	0.91
	n	5	5
Amphitol 10	Mean	14.48	
	S.D.	2.16	
	n	5	
Amphitol 60	Mean	15.72	
	S.D.	2.37	
	n	5	
Amphitol 300	Mean	14.96	16.86
	S.D.	1.61	1.40
	n	5	5

Significantly different from control

: *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 27

Hematology - Summary

Female

Test Substance Dose (mg/kg)		White Blood Cell Count x10E3/ μ L		Lymphocyte %		Neutrophilic Segmented %		Neutrophilic Band %		Eosinophil %		Basophil %		Monocyte %	
		Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57
Amphitol 0	Mean	10.658	6.080	75.10	84.50	21.90	12.08	0.60	0.00	0.80	1.60	0.00	0.00	1.60	1.82
	S.D.	2.458	1.416	11.00	5.86	10.91	4.80	0.55	0.00	0.84	1.14	0.00	0.00	1.14	1.33
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Amphitol 10	Mean	10.866		66.86		28.74		0.20		1.80		0.00		2.40	
	S.D.	2.816		7.61		7.61		0.45		0.84		0.00		2.07	
	n	5		5		5		5		5		5		5	
Amphitol 60	Mean	11.242		75.00		22.00		0.40		1.40		0.00		1.20	
	S.D.	2.694		12.14		11.38		0.89		0.89		0.00		0.84	
	n	5		5		5		5		5		5		5	
Amphitol 300	Mean	10.522	6.224	63.14	85.38	31.40	13.22	1.02	0.00	0.80	0.20*	0.00	0.00	3.64	1.20
	S.D.	3.663	2.337	11.29	2.69	9.52	2.77	2.28	0.00	0.45	0.45	0.00	0.00	1.99	0.84
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

Significantly different from control : *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 28

Blood Chemistry - Summary

Male

Test Substance Dose (mg/kg)		ASAT (GOT) U/L		ALAT (GPT) U/L		γ GT U/L		ALP U/L		Total Bilirubin mg/dL		Urea Nitrogen mg/dL		Creatinine mg/dL		Glucose mg/dL		Total Cholesterol mg/dL	
		Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57
Amphitol 0	Mean	96.0	125.6	32.0	34.0	1.2	2.2	377.6	379.0	0.10	0.10	12.48	14.68	0.22	0.30	125.8	125.2	62.0	67.2
	S.D.	19.9	29.5	7.9	9.2	0.4	1.1	58.0	67.3	0.00	0.00	0.93	2.07	0.04	0.00	10.1	15.4	12.8	30.3
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Amphitol 10	Mean	105.4		30.0		2.0*		395.4		0.10		13.08		0.30*		118.0		66.2	
	S.D.	20.8		6.0		0.0		91.1		0.00		0.56		0.00		13.7		13.8	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
Amphitol 60	Mean	99.0		30.0		1.8		383.6		0.10		13.34		0.24		121.6		63.8	
	S.D.	11.3		4.0		0.4		51.3		0.00		1.37		0.05		10.1		13.1	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
Amphitol 300	Mean	92.4	148.0	28.2	50.2	1.0	1.6	304.8	381.2	0.10	0.10	16.76**	14.04	0.28	0.26	112.2	117.2	61.2	61.2
	S.D.	10.9	42.1	2.0	46.3	0.0	0.5	39.7	75.2	0.00	0.00	2.06	1.42	0.04	0.05	13.7	4.2	7.9	12.0
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

Significantly different from control

: *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 28

Blood Chemistry - Summary

Male

Test Substance Dose (mg/kg)		Triglyceride mg/dL		Total Protein g/dL		Albumin g/dL		A/G Ratio		Calcium mg/dL		Inorganic Phosphorus mg/dL		Na mmol/L		K mmol/L		Cl mmol/L	
		Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57
Amphitol 0	Mean	23.0	26.6	6.64	6.92	3.06	3.20	0.868	0.862	9.98	10.02	7.58	7.60	146.8	147.0	4.52	4.40	105.0	103.4
	S.D.	8.1	9.9	0.19	0.37	0.15	0.10	0.098	0.095	0.33	0.22	0.32	0.42	0.8	1.0	0.28	0.21	0.7	1.8
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Amphitol 10	Mean	20.2		6.94		3.08		0.790		10.10		7.54		147.0		4.64		105.2	
	S.D.	3.3		0.13		0.13		0.045		0.21		0.17		1.0		0.15		0.8	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
Amphitol 60	Mean	28.2		6.92		3.18		0.856		10.22		7.90		147.4		4.58		105.6	
	S.D.	12.2		0.42		0.20		0.095		0.41		0.17		1.5		0.38		1.5	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
Amphitol 300	Mean	24.4	44.0	6.70	7.00	3.08	3.28	0.854	0.878	10.04	10.06	7.82	7.78	147.0	146.8	4.62	4.52	103.2	104.6
	S.D.	11.9	30.5	0.28	0.43	0.19	0.13	0.048	0.054	0.37	0.31	0.42	0.36	1.0	1.3	0.20	0.27	2.4	1.1
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

Significantly different from control

: *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 29

Blood Chemistry - Summary

Female

Test Substance Dose (mg/kg)		ASAT (GOT)		ALAT (GPT)		γ GT		ALP		Total Bilirubin		Urea Nitrogen		Creatinine		Glucose		Total Cholesterol	
		U/L		U/L		U/L		U/L		mg/dL		mg/dL		mg/dL		mg/dL		mg/dL	
		Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57
Amphitol 0	Mean	137.4	163.4	54.4	44.4	1.6	1.8	298.0	164.2	0.10	0.14	19.16	14.98	0.32	0.32	121.8	135.4	77.8	79.4
	S.D.	22.2	77.1	16.6	30.0	0.9	0.4	45.7	60.1	0.00	0.05	1.69	2.70	0.04	0.04	6.3	9.4	13.9	18.4
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Amphitol 10	Mean	117.8		47.6		1.8		259.6		0.10		20.56		0.30		125.8		80.4	
	S.D.	19.8		12.9		0.8		59.0		0.00		3.70		0.00		6.2		14.3	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
Amphitol 60	Mean	123.2		49.8		1.4		313.8		0.10		18.34		0.30		122.0		64.8	
	S.D.	19.0		7.2		0.5		196.4		0.00		2.02		0.00		6.1		8.6	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
Amphitol 300	Mean	132.0	127.8	79.8	30.0	2.0	1.8	401.0	138.4	0.08	0.10	26.66**	18.68	0.36	0.38	111.2	130.8	79.8	77.8
	S.D.	23.2	32.1	25.3	12.3	0.0	0.4	86.7	35.4	0.04	0.00	2.55	3.07	0.05	0.04	10.1	14.7	14.4	23.8
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

Significantly different from control

: *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 29

Blood Chemistry - Summary

Female

Test Substance Dose(mg/kg)		Triglyceride mg/dL		Total Protein g/dL		Albumin g/dL		A/G Ratio		Calcium mg/dL		Inorganic Phosphorus mg/dL		Na mmol/L		K mmol/L		Cl mmol/L	
		Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57
Amphitol 0	Mean	76.0	23.2	6.74	7.34	3.14	3.62	0.862	0.972	10.70	10.22	9.26	6.46	145.0	146.0	4.46	3.94	101.8	106.2
	S.D.	68.8	6.8	0.33	0.39	0.18	0.27	0.038	0.067	0.31	0.29	0.31	0.68	1.9	0.7	0.21	0.22	3.4	2.4
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Amphitol 10	Mean	70.6		6.94		3.30		0.906		10.80		9.16		146.2		4.36		103.6	
	S.D.	13.6		0.05		0.10		0.050		0.33		0.51		1.8		0.17		2.1	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
Amphitol 60	Mean	53.0		7.10		3.34		0.876		11.02		9.64		146.4		4.32		104.4	
	S.D.	24.8		0.19		0.21		0.076		0.29		1.17		0.9		0.33		1.3	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
Amphitol 300	Mean	62.0	20.6	6.92	7.48	3.16	3.64	0.850	0.950	13.46*	10.20	9.96	6.44	146.2	145.6	4.50	4.02	104.2	107.8
	S.D.	21.8	14.0	0.26	0.66	0.28	0.42	0.088	0.068	4.45	0.47	0.38	0.34	1.3	1.5	0.25	0.26	1.8	1.5
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 30

Urinalysis - Summary

Male

Test Substance Dose(mg/kg)	pH	Protein									Glucose					Ketones					Bilirubin				Occult Blood								
	5.0 Day 38	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	>=9	-	+/-	1+	2+	3+	-	+/-	1+	2+	3+	-	+/-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	-	+/-	1+	2+	3+
Amphitol 0																																	
n	0	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	3	2	0	5	0	0	0	0	0	0	4	1	0	4	1	0	0	5	0	0	0	0
Amphitol 10																																	
n	0	0	0	0	0	0	0	4	1	0	0	2	3	0	5	0	0	0	0	1	0	3	1	0	3	2	0	0	5	0	0	0	0
Amphitol 60																																	
n	0	0	0	0	0	0	0	2	3	0	0	2	3	0	5	0	0	0	0	0	2	3	0	0	3	2	0	0	5	0	0	0	0
Amphitol 300																																	
n	0	0	0	0	0	0	1	3	1	0	0	4	1	0	5	0	0	0	0	0	2	3	0	0	4	1	0	0	5	0	0	0	0

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 30 Urinalysis - Summary

Male

Test Substance	Urobilinogen					
Dose (mg/kg)	EU/dl					
	0.1	1.0	2.0	4.0	>=8	
	Day 38					

Amphitol						
0						
n	0	5	0	0	0	0

Amphitol						
10						
n	2	3	0	0	0	0

Amphitol						
60						
n	0	5	0	0	0	0

Amphitol						
300						
n	2	3	0	0	0	0

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 31 Organ Weight - Summary

Male

Test Substance Dose(mg/kg)		Final Body Weight g		Brain		Thymus		Heart		Liver		Spleen		Kidneys		Adrenals		Testes	
				g	g	mg	mg	g	g	g	g	g	g	g	g	mg	mg	g	g
				Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57
Amphitol 0	Mean	466.0	490.0	2.134	2.158	327.8	313.4	1.456	1.626	10.962	12.388	0.700	0.808	2.976	3.246	65.00	59.20	3.347	3.600
	S.D.	61.0	19.8	0.098	0.100	25.9	53.3	0.094	0.163	1.354	1.914	0.097	0.149	0.357	0.167	16.68	11.37	0.316	0.349
	n	7	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	7	5
Amphitol 10	Mean	465.8		2.150		339.2		1.512		11.216		0.790		3.130		68.68		3.339	
	S.D.	36.3		0.094		75.5		0.153		1.198		0.099		0.199		12.79		0.358	
	n	12		5		5		5		5		5		5		5		12	
Amphitol 60	Mean	463.7		2.122		361.6		1.510		12.462		0.882		2.996		63.22		3.484	
	S.D.	39.4		0.025		163.6		0.170		2.432		0.185		0.170		5.53		0.262	
	n	12		5		5		5		5		5		5		5		12	
Amphitol 300	Mean	440.3	484.2	2.066	2.090	232.8	301.2	1.474	1.584	11.244	12.982	0.718	0.798	3.144	3.278	68.56	57.62	3.290	3.628
	S.D.	32.8	28.5	0.096	0.086	52.3	103.2	0.127	0.169	0.820	1.690	0.088	0.094	0.276	0.179	3.49	9.79	0.740	0.165
	n	7	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	7	5

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 31 Organ Weight - Summary

Male

Test Substance Dose (mg/kg)		Epididymides	
		g	
		Day 43	Day 57
Amphitol 0	Mean	1.304	1.398
	S.D.	0.108	0.112
	n	7	5
Amphitol 10	Mean	1.276	
	S.D.	0.116	
	n	12	
Amphitol 60	Mean	1.335	
	S.D.	0.056	
	n	12	
Amphitol 300	Mean	1.259	1.442
	S.D.	0.254	0.079
	n	7	5

Significantly different from control

: *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 32

Study No. B031636

Organ Weight - Summary (F0 Delivered-on Weaning)
Sex : Female

Test Substance Dose (mg/kg)		F. B. W. (g)	Brain (g)	Thymus (mg)	Heart (g)	Liver (g)	Spleen (g)	Kidneys (g)	Adrenals (mg)
Amphitol 0	Mean	306.8	2.072	287.8	1.000	10.546	0.714	2.054	76.98
	S.D.	13.3	0.109	108.9	0.083	1.329	0.074	0.145	8.12
	n	12	5	5	5	5	5	5	5
Amphitol 10	Mean	323.1	1.990	205.2	1.022	10.790	0.704	2.026	71.20
	S.D.	25.5	0.065	69.5	0.108	0.726	0.018	0.101	3.87
	n	12	5	5	5	5	5	5	5
Amphitol 60	Mean	312.5	1.942	239.6	0.976	10.022	0.714	2.000	72.18
	S.D.	23.9	0.099	63.5	0.076	0.877	0.102	0.173	10.22
	n	12	5	5	5	5	5	5	5
Amphitol 300	Mean	319.8	1.952	246.2	0.996	11.366	0.714	2.084	74.38
	S.D.	21.1	0.105	72.6	0.062	0.619	0.119	0.176	12.55
	n	8	5	5	5	5	5	5	5

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 33 Organ Weight - Summary Female (Satellite animal)

Test Substance Dose (mg/kg)		Final Body Weight g Day 57	Brain g Day 57	Thymus mg Day 57	Heart g Day 57	Liver g Day 57	Spleen g Day 57	Kidneys g Day 57	Adrenals mg Day 57
Amphitol 0	Mean	299.4	1.992	340.2	0.976	7.810	0.566	1.944	77.40
	S.D.	20.8	0.041	71.5	0.050	0.843	0.050	0.178	6.75
	n	5	5	5	5	5	5	5	5
Amphitol 300	Mean	299.0	1.970	272.2	0.990	7.986	0.560	1.980	74.02
	S.D.	39.4	0.066	38.2	0.053	1.318	0.099	0.210	10.55
	n	5	5	5	5	5	5	5	5

Significantly different from control : *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 34 Relative Organ Weight - Summary

Male

Test Substance Dose(mg/kg)		Final Body Weight g		Brain %		Thymus x10 ⁻³ %		Heart %		Liver %		Spleen %		Kidneys %		Adrenals x10 ⁻³ %		Testes %	
		Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57
Amphitol 0	Mean	466.0	490.0	0.488	0.442	74.96	63.98	0.334	0.332	2.492	2.524	0.160	0.164	0.678	0.664	14.66	12.10	0.727	0.736
	S.D.	61.0	19.8	0.047	0.029	6.12	10.91	0.039	0.031	0.089	0.342	0.012	0.026	0.034	0.021	2.63	2.36	0.109	0.077
	n	7	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	7	5
Amphitol 10	Mean	465.8		0.458		72.34		0.322		2.384		0.168		0.668		14.58		0.718	
	S.D.	36.3		0.026		16.33		0.018		0.118		0.015		0.045		1.99		0.071	
	n	12		5		5		5		5		5		5		5		12	
Amphitol 60	Mean	463.7		0.450		74.70		0.316		2.600		0.186		0.632		13.38		0.754	
	S.D.	39.4		0.054		26.78		0.009		0.241		0.042		0.044		1.75		0.069	
	n	12		5		5		5		5		5		5		5		12	
Amphitol 300	Mean	440.3	484.2	0.474	0.432	53.00	61.56	0.338	0.326	2.578	2.676	0.166	0.162	0.720	0.676	15.72	11.96	0.746	0.750
	S.D.	32.8	28.5	0.035	0.019	9.59	17.86	0.040	0.026	0.176	0.241	0.023	0.019	0.055	0.021	0.93	2.24	0.169	0.041
	n	7	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	7	5

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 34 Relative Organ Weight - Summary

Male

Test Substance Dose (mg/kg)		Epididymides	
		%	
		Day 43	Day 57
Amphitol 0	Mean	0.286	0.284
	S.D.	0.046	0.018
	n	7	5
Amphitol 10	Mean	0.274	
	S.D.	0.022	
	n	12	
Amphitol 60	Mean	0.290	
	S.D.	0.022	
	n	12	
Amphitol 300	Mean	0.287	0.298
	S.D.	0.064	0.013
	n	7	5

Significantly different from control

: *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 35

Study No. B031636

Relative Organ Weight - Summary (F0 Delivered-on Weaning)
Sex : Female

Unit : g/100gBW

Test Substance Dose (mg/kg)		F. B. W. (g)	Brain	Thymus ($\times 10^{-3}$)	Heart	Liver	Spleen	Kidneys	Adrenals ($\times 10^{-3}$)
Amphitol 0	Mean	306.8	0.686	95.12	0.332	3.478	0.234	0.678	25.48
	S. D.	13.3	0.063	35.19	0.011	0.288	0.015	0.023	2.84
	n	12	5	5	5	5	5	5	5
Amphitol 10	Mean	323.1	0.632	64.56	0.322	3.408	0.222	0.640	22.58
	S. D.	25.5	0.067	22.26	0.013	0.225	0.022	0.041	2.53
	n	12	5	5	5	5	5	5	5
Amphitol 60	Mean	312.5	0.664	81.28	0.336	3.416	0.242	0.682	24.72
	S. D.	23.9	0.067	20.30	0.043	0.283	0.024	0.045	4.32
	n	12	5	5	5	5	5	5	5
Amphitol 300	Mean	319.8	0.626	78.82	0.318	3.642	0.230	0.668	23.86
	S. D.	21.1	0.036	22.68	0.023	0.180	0.037	0.058	3.98
	n	8	5	5	5	5	5	5	5

Significantly different from control

: *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 36 Relative Organ Weight - Summary

Female (Satellite animal)

Test Substance Dose(mg/kg)		Final Body Weight g Day 57	Brain % Day 57	Thymus x10 ⁻³ % Day 57	Heart % Day 57	Liver % Day 57	Spleen % Day 57	Kidneys % Day 57	Adrenals x10 ⁻³ % Day 57
Amphitol 0	Mean	299.4	0.666	114.46	0.326	2.608	0.190	0.652	25.94
	S.D.	20.8	0.054	27.53	0.018	0.186	0.028	0.079	2.58
	n	5	5	5	5	5	5	5	5
Amphitol 300	Mean	299.0	0.672	91.24	0.334	2.660	0.188	0.664	25.02
	S.D.	39.4	0.114	8.05	0.038	0.128	0.016	0.052	4.18
	n	5	5	5	5	5	5	5	5

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 37 Necropsy Findings - Summary

Scheduled sacrifice

Organ Findings	Sex	Male				Female			
	Test Substance	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol
	Dose	0	10	60	300	0	10	60	300
	Dose Unit	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg
	Number of Animals	7	12	12	7	12	12	12	8
	Number of Animals Examined	<7>	<12>	<12>	<7>	<12>	<12>	<12>	<8>
Lung (and bronchus)									
Reddish patch		1	4	0	1	1	0	0	0
Stomach									
Raised patch, forestomach, mucosa		0	0	0	0	0	0	0	1
Thickening, forestomach, mucosa		0	0	0	7	0	0	0	6
Yellowish change, forestomach, mucosa		0	0	0	4	0	0	0	0
Liver									
Hepatodiaphragmatic nodule		0	0	1	0	0	1	0	0
Kidney									
Cyst		0	0	1	0	0	0	0	0
Testis									
Small		1	0	0	1				
Epididymis									
Small		1	0	0	1				
Yellowish patch, tail		1	0	1	0				
Thyroid									
Aplasia		0	0	0	0	0	0	1	0
Parathyroid									
Aplasia		0	0	0	0	0	0	1	0

Table 37 Necropsy Findings - Summary

Scheduled sacrifice

	Sex	Male				Female			
	Test Substance	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol
Organ Findings	Dose	0	10	60	300	0	10	60	300
	Dose Unit	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg
	Number of Animals	7	12	12	7	12	12	12	8
	Number of Animals Examined	<7>	<12>	<12>	<7>	<12>	<12>	<12>	<8>
Skin									
Fur loss		0	0	0	0	0	1	0	0

Table 37 Necropsy Findings - Summary

Scheduled sacrifice (recovery)

Organ Findings	Sex	Male		Female	
	Test Substance	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol
	Dose	0	300	0	300
	Dose Unit	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg
	Number of Animals	5	5	5	5
	Number of Animals Examined	<5>	<5>	<5>	<5>
Lung (and bronchus)					
Reddish patch		1	0	0	0
Liver					
Reddish patch		0	0	1	0

Table 37 Necropsy Findings - Summary

Death

Organ Findings	Sex	Female
	Test Substance	Amphitol
	Dose	300
	Dose Unit	mg/kg
	Number of Animals	2
	Number of Animals Examined	<2>
Stomach		
	Thickening, forestomach, mucosa	2
Pituitary		
	Enlargement	1

Table 37 Necropsy Findings - Summary

Total litter loss

Organ Findings	Sex	Female
	Test Substance	Amphitol
	Dose	300
	Dose Unit	mg/kg
	Number of Animals	1
Number of Animals Examined		<1>
Thymus		
Atrophy		1
Stomach		
Thickening, forestomach, mucosa		1

Table 38 Histological Findings - Summary

Scheduled sacrifice

Organ	Sex	Grade	Male	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Female	Amphitol	Amphitol	Amphitol
	Test Substance		Amphitol	10	60	300	Amphitol	10	60	300
Findings	Dose	Number of Animals	0	mg/kg	mg/kg	mg/kg	0	mg/kg	mg/kg	mg/kg
	Dose Unit		mg/kg	12	12	7	12	12	12	8
Heart			<5>	<0>	<0>	<5>	<5>	<0>	<0>	<5>
Degeneration, myocardium, focal		1	1			1	0			0
		2	0			0	0			0
		3	0			0	0			0
Lymph node, mandibular			<5>	<0>	<0>	<5>	<5>	<0>	<0>	<5>
Lymph node, mesenteric			<5>	<0>	<0>	<5>	<5>	<0>	<0>	<5>
Thymus			<5>	<0>	<0>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>
Cyst		1	1			0	0	0	0	0
		2	0			0	0	0	0	0
		3	0			0	0	0	0	0
Spleen			<5>	<0>	<0>	<5>	<5>	<0>	<0>	<5>
Extramedullary hematopoiesis		1	0			0	4			5
		2	0			0	0			0
		3	0			0	0			0
Bone marrow, femur			<5>	<0>	<0>	<5>	<5>	<0>	<0>	<5>
Trachea			<5>	<0>	<0>	<5>	<5>	<0>	<0>	<5>
Lung (and bronchus)			<6>	<4>	<0>	<5>	<6>	<0>	<0>	<5>
Cell infiltration, inflammatory, focal		1	0	0		0	1			0
		2	0	0		0	0			0
		3	0	0		0	0			0

<> , Number of animals examined

1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01

Table 38 Histological Findings - Summary

Scheduled sacrifice

Organ Findings	Sex	Male				Female				
	Test Substance	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	
	Dose	0	10	60	300	0	10	60	300	
	Dose Unit	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	
	Number of Animals	7	12	12	7	12	12	12	8	
Grade										
Lung (and bronchus)		<6>	<4>	<0>	<5>	<6>	<0>	<0>	<5>	
Hemorrhage, focal	1	0	2		1	1			0	
	2	0	0		0	0			0	
	3	0	0		0	0			0	
Metaplasia, osseous	1	1	0		1	0			0	
	2	0	0		0	0			0	
	3	0	0		0	0			0	
Stomach		<5>	<5>	<5>	<7>	<5>	<5>	<5>	<8>	
Cell infiltration, inflammatory, forestomach, diffuse	1	0	0	0	5	**	0	0	6	**
	2	0	0	0	1		0	0	1	
	3	0	0	0	0		0	0	0	
Edema, forestomach	1	0	0	0	5	**	0	0	5	*
	2	0	0	0	1		0	0	0	
	3	0	0	0	0		0	0	0	
Erosion, forestomach	1	0	0	0	3		0	0	3	
	2	0	0	0	0		0	0	0	
	3	0	0	0	0		0	0	0	
Hyperkeratosis, forestomach	1	0	0	0	3	*	0	0	7	**
	2	0	0	0	3		0	0	0	
	3	0	0	0	0		0	0	0	

<> , Number of animals examined

1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01

Table 38 Histological Findings - Summary

Scheduled sacrifice

Organ Findings	Sex	Male				Female					
	Test Substance	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol		
	Dose	0	10	60	300	0	10	60	300		
	Dose Unit	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg		
	Number of Animals	7	12	12	7	12	12	12	8		
Grade											
Stomach		<5>	<5>	<5>	<7>		<5>	<5>	<5>	<8>	
Hyperplasia, squamous, forestomach	1	0	0	0	3	**	0	0	0	1	**
	2	0	0	0	3		0	0	0	6	
	3	0	0	0	1		0	0	0	0	
Mineralization, glandular stomach	1	0	0	0	0		0	0	0	1	
	2	0	0	0	0		0	0	0	0	
	3	0	0	0	0		0	0	0	0	
Parakeratosis, forestomach	1	0	0	0	4		0	0	0	2	
	2	0	0	0	0		0	0	0	0	
	3	0	0	0	0		0	0	0	0	
Small intestine, duodenum		<5>	<0>	<0>	<5>		<5>	<5>	<5>	<5>	
Small intestine, jejunum		<5>	<0>	<0>	<5>		<5>	<0>	<0>	<5>	
Small intestine, ileum		<5>	<0>	<0>	<5>		<5>	<0>	<0>	<5>	
Large intestine, cecum		<5>	<0>	<0>	<5>		<5>	<0>	<0>	<5>	
Large intestine, colon		<5>	<0>	<0>	<5>		<5>	<0>	<0>	<5>	
Large intestine, rectum		<5>	<0>	<0>	<5>		<5>	<0>	<0>	<5>	

<> , Number of animals examined

1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01

Table 38 Histological Findings - Summary

Scheduled sacrifice

Organ Findings	Sex	Male				Female			
	Test Substance	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol
	Dose	0	10	60	300	0	10	60	300
	Dose Unit	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg
Findings	Number of Animals	7	12	12	7	12	12	12	8
	Grade								
Liver		<5>	<0>	<1>	<5>	<5>	<1>	<0>	<5>
Cell infiltration, inflammatory, focal	1	3		1	2	0	0		1
	2	0		0	0	0	0		0
	3	0		0	0	0	0		0
Kidney		<5>	<5>	<6>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>
Basophilic tubule, proximal tubule	1	5	2	4	2	0	2	1	3 *
	2	0	0	0	0	0	0	0	1
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Cast, hyaline	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Cyst	1	1	0	1	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Degeneration/necrosis, tubular epithelium	1	0	0	0	0	0	0	4 *	4 *
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Hyaline droplet, proximal tubule	1	0	0	0	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0

<> , Number of animals examined

1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01

Table 38 Histological Findings - Summary

Scheduled sacrifice

Organ Findings	Sex	Male				Female			
	Test Substance	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol
	Dose	0	10	60	300	0	10	60	300
	Dose Unit	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg
Number of Animals		7	12	12	7	12	12	12	8
Grade									
Kidney		<5>	<5>	<6>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>
Hyperplasia, pelvic epithelium	1	0	0	4 *	3	0	0	1	3
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Mineralization, cortex	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Mineralization, papilla	1	2	1	1	0	0	0	1	1
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Urinary bladder		<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>
Hyperplasia, mucosal epithelium	1	0	0	5 **	0 **	0	0	5 **	0 **
	2	0	0	0	5	0	0	0	5
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Testis		<5>	<0>	<0>	<5>				
Atrophy, seminiferous tubule, diffuse	1	0			0				
	2	0			1				
	3	0			0				
Atrophy, seminiferous tubule, focal	1	0			0				
	2	1			0				
	3	0			0				

<> , Number of animals examined

1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01

Table 38 Histological Findings - Summary

Scheduled sacrifice

Organ Findings	Sex	Male				Female			
	Test Substance	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol
	Dose	0	10	60	300	0	10	60	300
	Dose Unit	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg
	Number of Animals	7	12	12	7	12	12	12	8
		Grade							
Epididymis		<5>	<0>	<1>	<5>				
Cell debris, duct		1	1	0	1				
		2	0	0	0				
		3	0	0	0				
Decrease, sperm, duct		1	1	0	0				
		2	0	0	1				
		3	0	0	0				
Granuloma, spermatic		1	1	1	0				
		2	0	0	0				
		3	0	0	0				
Seminal vesicle		<5>	<0>	<0>	<5>				
Prostate		<5>	<0>	<0>	<5>				
Cell infiltration, lymphocyte, interstitium		1	2		1				
		2	1		0				
		3	0		0				
Ovary						<5>	<0>	<0>	<5>
Uterus						<5>	<0>	<0>	<5>
Vagina						<5>	<0>	<0>	<5>

<> , Number of animals examined

1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01

Table 38 Histological Findings - Summary

Scheduled sacrifice

Organ Findings	Sex	Male				Female			
	Test Substance	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol
	Dose	0	10	60	300	0	10	60	300
	Dose Unit	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg
Number of Animals		7	12	12	7	12	12	12	8
Grade									
Pituitary		<5>	<0>	<0>	<5>	<5>	<0>	<0>	<5>
Cystic dilatation, Rathke's pouch	1	0			0	0			1
	2	0			0	0			0
	3	0			0	0			0
Thyroid		<5>	<0>	<0>	<5>	<5>	<0>	<0>	<5>
Ectopic thymic tissue	1	0			0	1			0
	2	0			0	0			0
	3	0			0	0			0
Ultimobranchial remnant	1	3			1	3			1
	2	0			0	0			0
	3	0			0	0			0
Parathyroid		<5>	<0>	<0>	<5>	<5>	<0>	<0>	<5>
Adrenal		<5>	<0>	<0>	<5>	<5>	<0>	<0>	<5>
Accessory adrenocortical tissue	1	1			0	0			0
	2	0			0	0			0
	3	0			0	0			0
Hypertrophy, cortical cell, glomerular zone, focal	1	1			0	0			0
	2	0			0	0			0
	3	0			0	0			0
Brain		<5>	<0>	<0>	<5>	<5>	<0>	<0>	<5>
Spinal cord		<5>	<0>	<0>	<5>	<5>	<0>	<0>	<5>

<> , Number of animals examined

1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01

Table 38 Histological Findings - Summary

Scheduled sacrifice

Organ Findings	Sex	Male				Female			
	Test Substance	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol
	Dose	0	10	60	300	0	10	60	300
	Dose Unit	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg
	Number of Animals	7	12	12	7	12	12	12	8
		Grade							
Sciatic nerve		<5>	<0>	<0>	<5>	<5>	<0>	<0>	<5>
Skin		<0>	<0>	<0>	<0>	<0>	<1>	<0>	<0>
Atrophy, hair follicle		1					1		
		2					0		
		3					0		

<> , Number of animals examined

1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01

Table 38 Histological Findings - Summary

Scheduled sacrifice (recovery)

Organ Findings	Sex		Male		Female	
	Test Substance		Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol
	Dose		0	300	0	300
	Dose Unit		mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg
	Number of Animals		5	5	5	5
		Grade				
Thymus			<0>	<0>	<5>	<5>
Lung (and bronchus)			<1>	<0>	<0>	<0>
Hemorrhage, focal		1	1			
		2	0			
		3	0			
Stomach			<5>	<5>	<5>	<5>
Hyperplasia, squamous, forestomach		1	0	1	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
Small intestine, duodenum			<0>	<0>	<5>	<5>
Liver			<0>	<0>	<1>	<0>
Hemorrhage, focal		1			1	
		2			0	
		3			0	
Kidney			<5>	<5>	<5>	<5>
Basophilic tubule, proximal tubule		1	2	1	2	2
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
Hyaline droplet, proximal tubule		1	0	1	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0

<> , Number of animals examined

1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01

Table 38 Histological Findings - Summary

Scheduled sacrifice (recovery)

Organ Findings	Sex	Male		Female	
	Test Substance	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol
	Dose	0	300	0	300
	Dose Unit	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg
Number of Animals		5	5	5	5
Grade					
Kidney		<5>	<5>	<5>	<5>
Hyperplasia, pelvic epithelium	1	0	0	0	1
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
Mineralization, cortex	1	1	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
Mineralization, papilla	1	0	1	2	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
Urinary bladder		<5>	<5>	<5>	<5>
Hyperplasia, mucosal epithelium	1	0	5	0	5
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0

<> , Number of animals examined

1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01

Table 38 Histological Findings - Summary

Death

Organ Findings	Sex Test Substance Dose Dose Unit Number of Animals	Female Amphitol 300 mg/kg 2	Grade
Heart		<2>	
Lymph node, mandibular		<2>	
Lymph node, mesenteric		<2>	
Thymus		<2>	
Atrophy	1	1	
	2	0	
	3	0	
Hemorrhage	1	1	
	2	0	
	3	0	
Spleen		<2>	
Atrophy, white pulp	1	1	
	2	0	
	3	0	
Bone marrow, femur		<2>	
Trachea		<2>	
Cell infiltration, inflammatory, lamina propria	1	0	
	2	1	
	3	0	

<> , Number of animals examined
1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe

Table 38 Histological Findings - Summary

Death

Organ	Sex	Female
Findings	Test Substance	Amphitol
	Dose	300
	Dose Unit	mg/kg
	Number of Animals	2
	Grade	
Trachea	<2>	
Necrosis, mucosal epithelium	1	0
	2	0
	3	1
Lung (and bronchus)	<2>	
Congestion	1	0
	2	1
	3	0
Edema	1	1
	2	0
	3	0
Thrombus	1	1
	2	0
	3	0
Stomach	<2>	
Erosion, forestomach	1	1
	2	0
	3	0
Hyperkeratosis, forestomach	1	0
	2	2
	3	0
<> , Number of animals examined		
1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe		

Table 38 Histological Findings - Summary

Death

Organ	Sex	Female
Findings	Test Substance	Amphitol
	Dose	300
	Dose Unit	mg/kg
	Number of Animals	2
	Grade	
Stomach		<2>
Hyperplasia, squamous, forestomach	1	2
	2	0
	3	0
Parakeratosis, forestomach	1	1
	2	0
	3	0
Small intestine, duodenum		<2>
Large intestine, cecum		<1>
Large intestine, colon		<2>
Large intestine, rectum		<2>
Liver		<2>
Thrombus, central vein	1	0
	2	1
	3	0
Kidney		<1>
Urinary bladder		<1>
Hyperplasia, mucosal epithelium	1	1
	2	0
	3	0

<> , Number of animals examined

1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe

Table 38 Histological Findings - Summary

Death

Organ Findings	Sex Test Substance Dose Dose Unit Number of Animals	Female Amphitol 300 mg/kg 2
	Grade	
Ovary		<2>
Uterus		<2>
Hemorrhage	1	1
	2	0
	3	0
Vagina		<2>
Pituitary		<2>
Parathyroid		<2>
Adrenal		<2>
Necrosis, focal	1	1
	2	0
	3	0
Brain		<2>
Spinal cord		<2>
Sciatic nerve		<2>
<> , Number of animals examined		
1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe		

Table 38 Histological Findings - Summary

Total litter loss

Organ Findings	Sex	Grade	Female
	Test Substance		Amphitol
	Dose		300
	Dose Unit Number of Animals		mg/kg 1
Heart			<1>
Lymph node, mandibular			<1>
Lymph node, mesenteric			<1>
Thymus			<1>
Atrophy	1	1	
	2	0	
	3	0	
Spleen			<1>
Bone marrow, femur			<1>
Trachea			<1>
Lung (and bronchus)			<1>
Stomach			<1>
Atrophy, mucosa, glandular stomach	1	1	
	2	0	
	3	0	
Cell infiltration, inflammatory, forestomach, diffuse	1	0	
	2	1	
	3	0	
<> , Number of animals examined			
1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe			

Table 38 Histological Findings - Summary

Total litter loss

Organ	Sex	Test Substance	Dose	Dose Unit	Female Amphitol 300 mg/kg	Grade
Findings				Number of Animals	1	
Stomach					<1>	
Erosion, forestomach				1	1	
				2	0	
				3	0	
Hyperkeratosis, forestomach				1	0	
				2	1	
				3	0	
Hyperplasia, squamous, forestomach				1	1	
				2	0	
				3	0	
Parakeratosis, forestomach				1	0	
				2	1	
				3	0	
Small intestine, duodenum					<1>	
Hyperplasia, mucosal epithelium				1	1	
				2	0	
				3	0	
Small intestine, jejunum					<1>	
Small intestine, ileum					<1>	
Large intestine, cecum					<1>	
<> , Number of animals examined						
1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe						

Table 38 Histological Findings - Summary

Total litter loss

Organ	Sex	Female
Findings	Test Substance	Amphitol
	Dose	300
	Dose Unit	mg/kg
	Number of Animals	1
	Grade	
Large intestine, colon		<1>
Large intestine, rectum		<1>
Liver		<1>
Vacuolation, hepatocyte, diffuse	1	0
	2	1
	3	0
Kidney		<1>
Basophilic tubule, proximal tubule	1	1
	2	0
	3	0
Degeneration/necrosis, tubular epithelium	1	1
	2	0
	3	0
Hyperplasia, pelvic epithelium	1	1
	2	0
	3	0
Vacuolation, proximal tubule	1	1
	2	0
	3	0

<> , Number of animals examined

1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe

Table 38 Histological Findings - Summary

Total litter loss

Organ	Sex	Female
Findings	Test Substance	Amphitol
	Dose	300
	Dose Unit	mg/kg
	Number of Animals	1
	Grade	
Urinary bladder		<1>
Hyperplasia, mucosal epithelium	1	1
	2	0
	3	0
Ovary		<1>
Uterus		<1>
Vagina		<1>
Pituitary		<1>
Thyroid		<1>
Ultimobrancheal remnant	1	1
	2	0
	3	0
Parathyroid		<1>
Adrenal		<1>
Hypertrophy, fascicular zone	1	1
	2	0
	3	0
Brain		<1>
Spinal cord		<1>
<> , Number of animals examined		
1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe		

Table 38 Histological Findings - Summary

Total litter loss

Organ Findings	Sex	Female
	Test Substance	Amphitol
	Dose	300
	Dose Unit	mg/kg
	Number of Animals	1
		Grade
Sciatic nerve		<1>
<> , Number of animals examined		

Table 39

Study No. B031636

 Reproductive Performance (F0) - Summary
 Mating Stage : 1st

Test Substance Dose (mg/kg)	Number of Pairs	Mean Estrous Cycle	Incidence of Females with Irregular Estrous Cycle	Mating Period		Copulation Index (%)	Fertility Index (%)
				Number of Estrous	Day of Conceiving		
Amphitol M 0 F 0	Mean S. D. n	4.00 0.00 12	0/12	0.0 0.0 12	2.4 1.1 12	100.0 a) (12/12)	100.0 b) (12/12)
Amphitol M 10 F 10	Mean S. D. n	4.08 0.29 12	0/12	0.0 0.0 12	2.3 1.1 12	100.0 (12/12)	100.0 (12/12)
Amphitol M 60 F 60	Mean S. D. n	4.00 0.00 12	0/12	0.0 0.0 12	2.9 1.2 12	100.0 (12/12)	100.0 (12/12)
Amphitol M 300 F 300	Mean S. D. n	4.05 0.15 12	1/12	0.0 0.0 12	3.1 1.0 12	100.0 (12/12)	91.7 (11/12)

a): Number of copulated females / Number of pairs

b): Number of pregnant females / Number of copulated females

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 40

Study No. B031636

Delivery Data (F0) - Summary

Test Substance Dose (mg/kg)		Gestation Length (days)	Number of Corpora Lutea	Number of Implantation Sites	Total Number of Offspring	Implantation Index (%)	Delivery Index (%)	Gestation Index (%)
Amphitol 0	Mean	22.4	16.8	16.3	15.4	96.51	94.88	100.0
	S. D.	0.5	1.9	2.0	2.0	4.21	4.83	(12/12) a)
	n	12	12	12	12	12	12	
Amphitol 10	Mean	22.8	15.8	15.6	13.3	98.46	84.43	100.0
	S. D.	0.5	1.6	1.6	3.3	2.80	17.73	(12/12)
	n	12	12	12	12	12	12	
Amphitol 60	Mean	22.6	14.4	14.1	12.8	97.40	89.79	100.0
	S. D.	0.5	2.9	3.0	3.6	4.95	12.20	(12/12)
	n	12	12	12	12	12	12	
Amphitol 300	Mean	23.1**	15.7	15.3	13.1*	97.15	86.40	81.8
	S. D.	0.3	1.1	1.2	1.3	4.43	7.86	(9/11)
	n	9	11	11	9	11	9	

a) :Number of pregnant animals delivered live offspring / number of pregnant animals
Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 41

Study No. B031636

Litter Size and Viability Index (F1) - Summary

Test Substance Dose (mg/kg)		Total Number of Offspring at Birth			Number of Live Offspring at Birth			Number of Live Offspring on Day 4						Number of Live Offspring on Day 5			Viability Index (%)		
								before Culling			after Culling						Day 0	Day 4	Day 5
		M	F	Total	M	F	Total	M	F	Total	M	F	Total	M	F	Total			
Amphitol 0	Mean	7.3	8.2	15.4	7.2	7.8	15.0	7.1	7.8	14.9							97.22	99.51	
	S.D.	2.1	2.3	2.0	2.2	2.0	2.1	2.2	2.0	2.1							5.56	1.70	
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	12							12	12	
	(M/F)	(87/98)			(86/94)			(85/94)											
Amphitol 10	Mean	6.3	7.0	13.3	6.3	7.0	13.3	6.3	7.0	13.3							100.00	100.00	
	S.D.	2.9	2.3	3.3	2.9	2.3	3.3	2.9	2.3	3.3							0.00	0.00	
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	12							12	12	
	(M/F)	(75/84)			(75/84)			(75/84)											
Amphitol 60	Mean	5.8	7.0	12.8	5.8	7.0	12.8	5.8	7.0	12.8							100.00	100.00	
	S.D.	2.5	2.6	3.6	2.5	2.6	3.6	2.5	2.6	3.6							0.00	0.00	
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	12							12	12	
	(M/F)	(70/84)			(70/84)			(70/84)											
Amphitol 300	Mean	6.1	6.4	13.1*	5.1	5.7	10.8	5.8	6.3	12.0							83.01	98.21	
	S.D.	2.3	2.1	1.3	3.1	3.0	4.6	2.6	2.5	2.7							34.61	5.06	
	n	9	9	9	9	9	9	8	8	8							9	8	
	(M/F)	(55/58)			(46/51)			(46/50)											

Significantly different from control

: *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 42

Study No. B031636

Clinical Sign (Fl before Weaning) - Summary
 Stage : Before Culling

Test Substance Dose (mg/kg)		Day	0	1	2	3	4
			Findings (M/F)				
Amphitol 0	Number of dams		12	12	12	12	12
	Number of offspring		87/98/0	86/94	85/94	85/94	85/94
	Number of dams with abnormal offspring		0	0	0	0	0
	No Abnormality		86/94	85/94	85/94	85/94	85/94
	Death (M/F/U)		1/4/0	1/0	0/0	0/0	0/0
Amphitol 10	Number of dams		12	12	12	12	12
	Number of offspring		75/84/0	75/84	75/84	75/84	75/84
	Number of dams with abnormal offspring		0	0	0	0	0
	No Abnormality		75/84	75/84	75/84	75/84	75/84
	Death (M/F/U)		0/0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
Amphitol 60	Number of dams		12	12	12	12	12
	Number of offspring		70/84/0	70/84	70/84	70/84	70/84
	Number of dams with abnormal offspring		0	0	0	1	0
	No Abnormality		70/84	70/84	70/84	70/83	70/84
	Death (M/F/U)		0/0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
	Loss of suckling					0/1	
Amphitol 300	Number of dams		9	8	8	8	8
	Number of offspring		55/58/5	46/51	46/50	46/50	46/50
	Number of dams with abnormal offspring		0	0	0	0	0
	No Abnormality		46/51	46/50	46/50	46/50	46/50
	Death (M/F/U)		9/7/5	0/1	0/0	0/0	0/0

M:Male, F:Female, U:Unable to be sexed on day 0

Table 43

Study No. B031636

Body Weight of Offspring (F1 before Weaning) - Summary
Sex : Male

Unit : g

Test Substance Dose (mg/kg)	/Day	before Culling / after Culling	
		0	4
Amphitol 0	Mean	6.5	10.4
	S. D.	0.6	0.9
	n	12	12
Amphitol 10	Mean	7.0	11.6
	S. D.	1.1	2.0
	n	12	12
Amphitol 60	Mean	6.9	11.4
	S. D.	0.8	1.8
	n	12	12
Amphitol 300	Mean	7.4	11.9
	S. D.	0.4	1.0
	n	8	8

Significantly different from control : *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 43

Study No. B031636

Body Weight of Offspring (F1 before Weaning) - Summary
Sex : Female

Unit : g

Test Substance Dose (mg/kg)	/Day	before Culling		/ after Culling
		0	4	
Amphitol 0	Mean	6.0	9.8	
	S. D.	0.5	0.8	
	n	12	12	
Amphitol 10	Mean	6.6	11.1	
	S. D.	1.1	2.0	
	n	12	12	
Amphitol 60	Mean	6.5	10.8	
	S. D.	0.7	1.7	
	n	12	12	
Amphitol 300	Mean	6.8	11.1	
	S. D.	0.7	1.1	
	n	8	8	

Significantly different from control

: *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 44

Study No. B031636

Body Weight Gain of Offspring (F1 before Weaning) - Summary
 Sex : Male Base : Day 4 after Birth

Unit : g

Test Substance Dose (mg/kg)	/Day	before Culling	after Culling
		0 - 4	
Amphitol 0	Mean	3.9	
	S. D.	0.5	
	n	12	
Amphitol 10	Mean	4.5	
	S. D.	1.0	
	n	12	
Amphitol 60	Mean	4.5	
	S. D.	1.1	
	n	12	
Amphitol 300	Mean	4.5	
	S. D.	0.9	
	n	8	

Significantly different from control

: *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 44

Study No. B031636

Body Weight Gain of Offspring (F1 before Weaning) - Summary
 Sex : Female Base : Day 4 after Birth

Unit : g

Test Substance Dose (mg/kg)	/Day	before Culling	after Culling
		0 - 4	
Amphitol 0	Mean	3.7	
	S. D.	0.5	
	n	12	
Amphitol 10	Mean	4.5	
	S. D.	1.0	
	n	12	
Amphitol 60	Mean	4.3	
	S. D.	1.2	
	n	12	
Amphitol 300	Mean	4.3	
	S. D.	0.8	
	n	8	

Significantly different from control

: *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 45

Study No. B031636

External Examination of Offspring (F1) - Summary
Day : 0 (Birth Day)

Test Substance	Amphitol	Amphitol	Amphitol	Amphitol
Dose (mg/kg)	0	10	60	300
Number of Dams	12	12	12	9
Number of Offspring	180	159	154	97
Number of Dams with Anomalous Offspring	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Number of Offspring with Any Anomalies	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.				

Table 46

Study No. B031636

Necropsy Findings (F1 Offspring)

Test Substance : Amphitol

Test Substance Dose(mg/kg)	/Findings	Day:	Scheduled Sacrifice		Dead		Dead		Dead		Dead	
			4		0		1		2		3	
			M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Amphitol 0	Number of offspring examined		85	94	1	3						
	No abnormality		85	94	1	3						
Amphitol 10	Number of offspring examined		75	84								
	No abnormality		75	84								
Amphitol 60	Number of offspring examined		70	84								
	No abnormality		70	84								
Amphitol 300	Number of offspring examined		46	50	9	7						
	No abnormality		46	50	9	7						

M:Male, F:Female